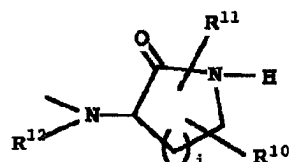
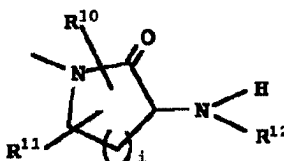
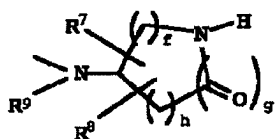
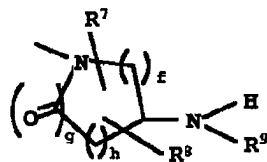
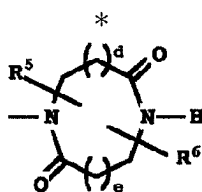
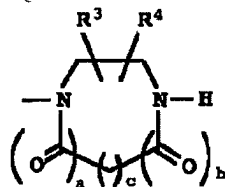
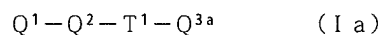
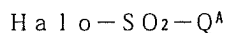


ラブチルアンモニウムフルオリド、弗化水素ピリジン等の弗化水素酸塩により脱保護できる。

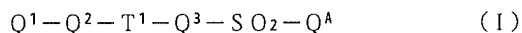
【0452】〔製造方法-1〕一般式(Ia)で示される化合物



【0454】(基中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 、 $e$ 、 $f$ 、



〔式中、 $Q^A$ は前記に同じ。 $Hal o$ は塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を意味する。〕でスルホン化することにより、一般式(I)で表されるスルホン誘導体



〔式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^A$ および $T^1$ は前記に同じ。〕を製造する方法。



〔 $Q^{3b}$ は下記の基のいずれかを意味する。〕

【0457】

\* 〔式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ および $T^1$ は前記に同じ。 $Q^{3a}$ は下記の基のいずれかを意味する。〕

【0453】

【化37】

★

30 【化38】

※ $g$ 、 $h$ および $i$ は前記に同じ。)〕の $Q^{3a}$ の窒素原子を

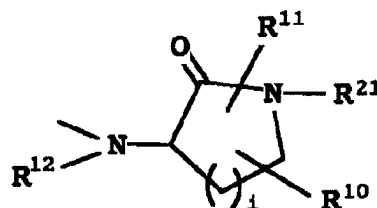
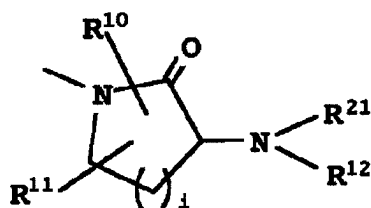
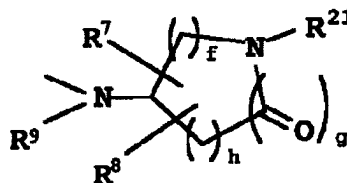
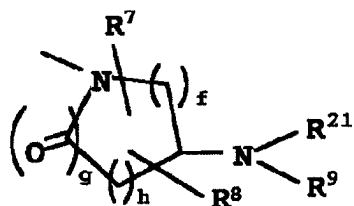
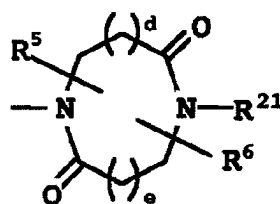
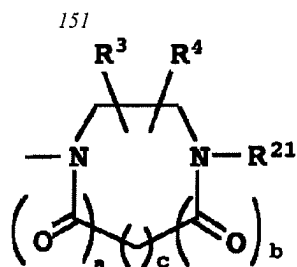
※20 一般式(IIa)で示されるスルホン酸ハロゲン化物



★【0455】〈一般式(Ia)で示される化合物の合成〉一般式(Ia)で示される化合物は既知の技術による一連の操作により合成できる。

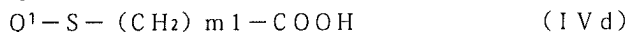
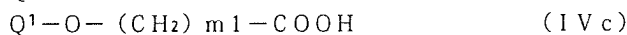
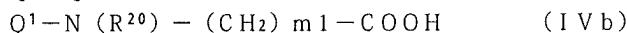
【0456】例えば、既知の方法あるいは既知の方法を応用して合成できる一般式(IIIa)で示される化合物





【0458】(基中の $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 、 $e$ 、 $f$ 、 $g$ 、 $h$ および $i$ は前記に同じ。 $R^{21}$ は第三級ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキ

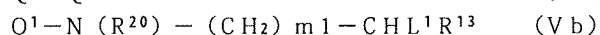
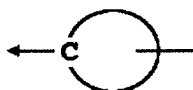
\*キシカルボニル基、ベンジル基などの一般的窒素保護基を意味する。)において、 $Q^{3b}$ の水素原子が結合する窒素原子を既知技術の応用で合成できる以下の一般式(IVa)～(IVd)で示されるカルボン酸の活性化物



【上記式中、 $Q^1$ は前記に同じ。 $R^{20}$ は直鎖、もしくは分枝のアルキルキレン基または第三級ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基などの一般的窒素保護基を意味する。 $Q^{2b}$ は単結合、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、または

【0459】

【化39】



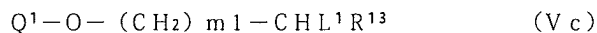
【0460】を意味する(この基は前記と同じものを意味する。)。  $m1$ は1～6の整数を意味する。】によりアシル化して一般式(Ib)で示される化合物類



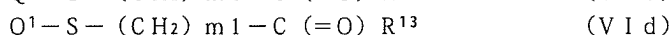
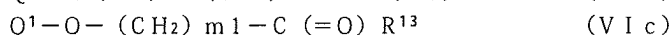
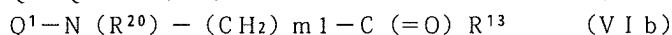
【式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^{3b}$ および $T^1$ は前記に同じ。】を合成することができる。

40 【0461】また、一般式(IIIa)で示される化合物の $Q^{3b}$ の窒素原子がアミド結合を形成する窒素原子である場合、一般式(IIIa)で示される化合物の $Q^{3b}$ の窒素原子を、以下の一般式(Va)～(Vd)で示される化合物

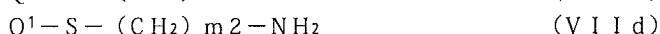
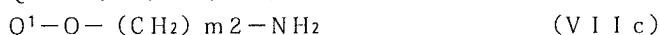
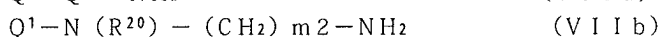
153



[上記式中、 $Q^1$ 、 $Q^{2b}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{20}$ および $m1$ は前記に同じ。 $L^1$ は塩素、臭素、沃素、メチルスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基などの有機化学的に多用される脱離基を意味する。]によりアルキル化する方法で一般式(Ib)で示される化合物類を合成\*

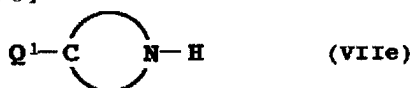


[上記式中、 $Q^1$ 、 $Q^{2b}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{20}$ および $m1$ は前記に同じ。]とイミンを形成させ、還元する還元的アルキル化反応、一般式(II Ia)で示される化合物とホスゲン、トリホスゲン、1, 1'-カルボニルジイミダゾ※



【0463】

【化40】



【0464】[上記式中、 $Q^1$ 、 $Q^{2b}$ および $R^{20}$ は前記に同じ。 $m2$ は2~6の整数を意味する。基

【0465】

【化41】



【0466】は置換基を有することもある5~6員の複素環式基を意味する。)とを反応させ、尿素誘導体を形成する反応、またイソシアナート誘導体あるいは一般式(IVa)~(IVd)で示されるカルボン酸より生成させたイソシアナートを一般式(II Ia)で示されるアミンに反応させることなどの方法により一般式(Ib)で示される化合物類を製造することができる。

【0467】一般式(Ib)で示される化合物の $Q^1$ の構造にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基か、またはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル基が存在する場合には、遷移金属触媒を用い、硼酸基の置換したアリール化合物とカップリング反応させることができる。

【0468】一般式(Ib)で示される化合物の $Q^1$ の構造にアルケニル基または硼酸基の置換したアルケニル基が存在すれば、遷移金属触媒を用い、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基とカップリングさせることが可能である。

\*することができる。

【0462】また、一般式(II Ia)で示される化合物の $Q^{3b}$ の窒素原子が一級あるいは二級のアミンである場合、以下の一般式(VIa)~(VI d)で示されるカルボニル化合物

※ールなどの試薬ならびに既知技術の応用で合成できる以下の一般式(VIIa)~(VII d)で示される一級あるいは一般式(VII e)で示される二級アミンのある化合物

20 【0469】同様に、一般式(Ib)で示される化合物の $Q^1$ の構造に硼酸基の置換したアリール基がある場合には、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール化合物またはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル化合物とカップリング反応させることができ、一般式(Ib)で示される化合物の $Q^1$ の構造中にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基があれば、アルケニル化合物と遷移金属触媒を用いてカップリングさせ、一般式(Ib)で示される化合物類を得ることが可能である。このようにして得られた一般式(Ib)で示される化合物は、 $Q^{3b}$ の窒素原子が保護されていれば、必要に応じて脱保護することにより、一般式(Ia)で示される化合物が得られる。

【0470】例えば、一般式(IVa)~(IVd)で示されるカルボン酸の適当な活性化物としては、一般式(IVa)~(IVd)で示されるカルボン酸をクロロギ酸イソブチルのようなクロロギ酸エステルと反応させ、無水物とすることで得られるような混合酸無水物、塩化チオニルのごとき酸ハロゲン化物を用いて製造したアシルクロリドのような酸ハロゲン化物、パラニトロフェノールのようなフェノール類、ペンタフルオロフェニルトリフルオロアセテートなどと反応させて得た活性エステル類、N-ヒドロキシベンズトリアゾールあるいはN-ヒドロキシスクシンイミドと反応させて得た活性エステル、通常、アミノ酸のペプチド合成に使用されるような1-ベンゾトリアゾリルオキシ(ピロリジノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスファイト、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカル

ボジイミド塩酸塩との反応生成物、シアノホスホン酸ジエチルとの反応生成物（塩入法）、トリフェニルホスフィンおよび2, 2'-ジピリジルジスルフィッドとの反応生成物（向山法）などが挙げられる。

【0471】このようにして得られたカルボン酸の活性化化合物と一般式（I I I a）で示される化合物あるいはその塩を、通常、適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、零下78℃～150℃で反応させることにより、一般式（I b）で示される化合物を得る。

【0472】具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデケ-7-エン（DBU）のような有機塩基などを挙げることができる。

【0473】不活性の溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オンなどのアミド系溶媒あげられ、これらに加えて適当であればジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド系溶媒、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒などを挙げることができる。

【0474】一般式（I I I a）で示される化合物のQ<sup>3b</sup>の窒素原子がアミド結合を形成する窒素原子である場合、一般式（V a）～（V d）で示される化合物と適当な塩基存在下、不活性溶媒中、零下78℃から150℃で反応させ、窒素原子のアルキル化を行い、一般式（I b）で示される化合物を得ることができる。具体的な塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属のアルコキシド、または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデケ-7-エン（DBU）のような有機塩基などを挙げることができる。

【0475】不活性な溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒などが好ましい。

【0476】例えば、一般式（I I I a）で示される化合物のQ<sup>3b</sup>の窒素原子が一級あるいは二級のアミンである場合、通常、不活性溶媒中、必要であれば酢酸等の有機酸、塩酸等の鉱酸あるいは塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下、零下20℃から150℃で、一般式（V I a）～（V I d）で示されるカルボニル化合物とイミンを形成させ、このイミンを不活性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素還元剤、あるいはパラジウム炭素触媒などの接触還元触媒により、10℃から110℃で水素化することで、一般式（I b）で示される化合物を得ることができる。

【0477】不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン等のベンゼン系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等のアミド系溶媒が好適である。

【0478】一般式（I I I a）で示される化合物のQ<sup>3b</sup>の窒素原子が一級または二級のアミンであれば、一般式（V I I a）～（V I I d）で示される一級あるいは一般式（V I I e）で示される二級アミンのある化合物とホスゲン、トリホスゲンあるいは1, 1'-カルボニルジイミダゾールなどの試薬の反応物を用いて、尿素誘導体に導くことが可能である。反応はホスゲン、トリホスゲン、1, 1'-カルボニルジイミダゾールなどの試薬に、一般式（V I I a）～（V I I d）で示される一級アミンあるいは一般式（V I I e）で示される二級アミンおよび一般式（I I I a）で示される化合物を、必要ならば塩基存在下、不活性な溶媒中順番に反応させることにより尿素誘導体を合成できる。

【0479】不活性な溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン等のベンゼン系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等のアミド系溶媒を挙げることができる。好ましくはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエンである。

【0480】塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、

ジアザピシクロ [5. 4. 0] ウンデクー 7-エン (D B U) のような有機塩基などを挙げることができる。反応は零下 70℃ から 110℃ の範囲で行えばよい。

【0481】一般式 (I I a) で示される化合物の Q<sup>3b</sup> の窒素原子が一級あるいは二級のアミンである場合には、一般式 (I b) で示される化合物は、一般式 (I I a) で示される化合物とイソシアナート誘導体を不活性溶媒中、零下 20℃ から 100℃ で反応させることによって得ることができる。

【0482】イソシアネート誘導体は、一般式 (I V a) で示されるカルボン酸をテトラヒドロフラン、クロロホルムあるいはトルエン等不活性溶媒中、零下 20℃ から 110℃ で、塩化チオニルあるいはオキザリルクロリド等の酸ハロゲン化物により酸ハロゲン化物とし、ついでテトラヒドロフラン、クロロホルムあるいはトルエン等の不活性溶媒中、0℃ から 80℃ の範囲でアジ化ナトリウムと反応させた後、20℃ から 100℃ で加熱する方法、一般式 (I V a) で示されるカルボン酸をクロロギ酸イソブチルのようなクロロギ酸エステル類とテトラヒドロフラン、クロロホルムあるいはトルエン等の不活性溶媒中、零下 20℃ から 110℃ で反応させ混合酸無水物とし、0℃ から 80℃ の範囲でアジ化ナトリウムと反応させた後、20℃ から 100℃ で加熱する方法、あるいは一般式 (I V a) で示されるカルボン酸をテトラヒドロフラン、クロロホルムあるいはトルエン等の不活性溶媒中、零下 20℃ から 110℃ でエステル経由でヒドラジドに導き、さらに亜硝酸またはそのアルキルエステルを反応させてアシルアジドに導き、クロロホルム、ジクロロエタン、トルエン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、20℃ から 150℃ で加熱する方法によって合成することができる。

【0483】一般式 (I V a) で示されるカルボン酸をトリエチルアミン等の塩基存在下、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、ジフェニルホスホリルアジドと 10℃ から 140℃ の範囲で反応させ、ついで一般式 (I I I a) で示されるアミンに反応させることによって一般式 (I b) で示される化合物を製造することができる。

【0484】一般式 (I b) で示される化合物の Q<sup>1</sup> の構造にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基か、またはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換\*

\*したアルケニル基が存在する場合には、ベンゼン-水、トルエン-水などの 2 相系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒中、必要ならば、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、磷酸カリウム、炭酸セシウム、弗化セシウムなどの存在下、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) などの遷移金属触媒を用いて、20℃ から 150℃ の範囲で、硼酸基の置換したアリール誘導体と 0.5 時間から 120 時間カップリング反応させることができる。

【0485】一般式 (I b) で示される化合物の Q<sup>1</sup> の構造にアルケニル基または硼酸基の置換したアルケニル基が存在すれば、酢酸パラジウムなどの遷移金属触媒を用い、必要ならば、適当な塩基あるいは弗化セシウムなどの存在下、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基と N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒中、20℃ から 150℃ の範囲で、0.5 から 120 時間カップリング反応させることができる。同様に、一般式 (I b) で示される化合物の Q<sup>1</sup> の構造に硼酸基の置換したアリール基のある場合には、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール誘導体、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル誘導体とカップリング反応させることができ、化合物の Q<sup>1</sup> の構造にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基が存在すれば、アルケニル化合物と遷移金属触媒を用いてカップリングさせ、一般式 (I b) で示される化合物類を得ることが可能である。

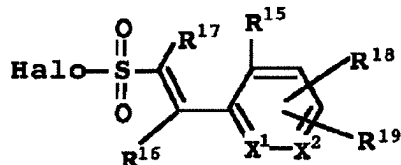
【0486】このようにして得られた一般式 (I b) で示される化合物の Q<sup>3b</sup> の窒素原子が保護されていれば、必要に応じて脱保護することにより、一般式 (I a) で示される化合物が得られる。

【0487】一般式 (I I a) で示される化合物の合成一般式 (I I a) で示されるスルホン酸ハロゲン化物は既知の方法、あるいは既知の方法を応用することにより合成できる。以下に、一般的な合成方法を示す。

【0488】一般式 (I I a) で示されるスルホン酸ハロゲン化物の内、一般式 (I I a-1 a)

【0489】

【化 42】



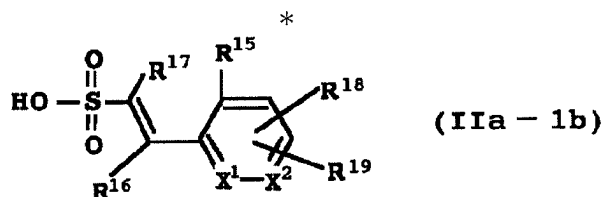
(IIa-1a)

【0490】[式中、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>および Halo は前記に同じ。]

ルホン酸ハロゲン化物は、一般式 (IIa-1b)

\*【化43】

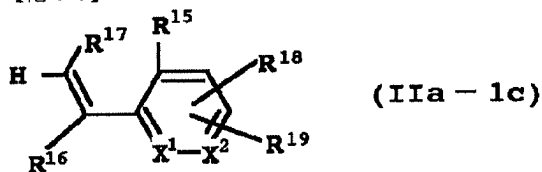
【0491】



【0492】〔式中、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は前記に同じ。〕で示されるスルホン酸のハロゲン化、あるいは一般式 (IIa-1c)

【0493】

【化44】



【0494】〔式中、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は前記に同じ。〕で示される不飽和結合のクロルスルホン化などの従来より報告されている種々の方法 (The Chemistry of Sulfonic Acids Esters and their Derivatives, Edited by S. Patai and Z. Rappoport, 1991 John Wiley & Sons Ltd) により合成することができる。

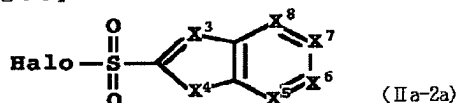
【0495】例えば、一般式 (IIa-1b) で示されるスルホン酸を、N、N-ジメチルホルムアミド存在下、ハロゲン化チオニルと0℃から150℃の温度で、0.5時間から24時間反応させることにより、一般式 (IIa-1a) で示されるスルホン酸ハロゲン化物を合成することができる。この時、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド、スルホラン等の不活性溶媒で反応系を希釈してもよい。

【0496】また、不飽和結合を持つ一般式 (IIa-1c) で示される化合物をN、N-ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中でハロゲン化チオニルあるいはクロルスルホン酸と0℃から150℃の温度で0.5時間から24時間反応させることにより、一般式 (IIa-1a) で示されるスルホン酸ハロゲン化物を合成することができる。

【0497】また、一般式 (IIa) で示されるスルホン酸ハロゲン化物の内、一般式 (IIa-2a)

【0498】

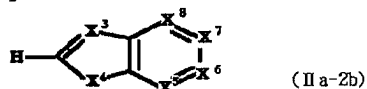
【化45】



【0499】〔式中、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>およびHaloは前記に同じ。〕で示されるスルホン酸ハロゲン化物は、一般式 (IIa-2b)

【0500】

【化46】



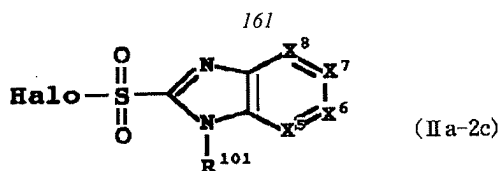
【0501】〔式中、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>およびX<sup>8</sup>は前記に同じ。〕で示される縮合複素環を塩基、次いで二酸化硫黄を反応させた後、ハロゲン化剤を反応させる方法等、従来より報告されている方法 (特開昭60-204760号公報、特開昭62-116575号公報、特開平4-128266号公報)、あるいはこれらを用いることにより合成することができる。

【0502】例えば、一般式 (IIa-2b) で示される縮合複素環を、エーテル型の不活性溶媒中、零下78℃から0℃で適当な塩基と反応させ、次いで零下78℃から0℃で二酸化硫黄を反応させた後、ハロゲン化アルキル型の不活性溶媒中、零下50℃から50℃でハロゲン化剤と反応させることにより、一般式 (IIa-2b) の化合物を得る。具体的な塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属のアルコキシド、または水素化物、またはn-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基などが挙げられ、エーテル型の不活性な溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン等が挙げられる。ハロゲン化剤としては、塩素、臭素、五塩化リン、塩化チオニル、N-クロロスクシンイミドあるいはN-ブロモスクシンイミドが好ましく、ハロゲン化アルキル型の不活性溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロエタン等が好ましい。

【0503】また、一般式 (IIa-2a) で示される化合物の内、一般式 (IIa-2c)

【0504】

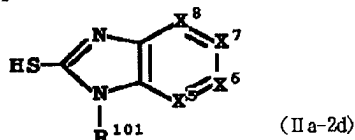
【化47】



【0505】〔式中、 $R^{101}$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ およびHaloは前記に同じ。〕で示される化合物は、一般式(IIa-2d)

【0506】

【化48】



【0507】〔式中、 $R^{101}$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ および $X^8$ は前記に同じ。〕で示される化合物を、水あるいは水および酢酸等の有機カルボン酸の混合溶媒中、 $0^{\circ}\text{C}$ ～ $30^{\circ}\text{C}$ で塩素ガスなどのハロゲンを10分間から6時間反応させることにより、対応するスルホニルクロリドが生成する。

【0508】一般式(IIa-2d)で示される化合物とハロゲンとの反応は、必要ならば、塩化第二鉄などのルイス酸を触媒として、通常、水あるいは10～90%の酢酸水溶液中、 $0^{\circ}\text{C}$ から $20^{\circ}\text{C}$ で行われ、ハロゲンとしては塩素ガスが用いられる。

【0509】＜一般式(Ia)で示される化合物と一般式(IIa)で示される化合物の反応＞先に説明した方法等により合成した一般式(Ia)で示される化合物を、通常、適当な塩基存在下、先に説明した方法等により合成した一般式(IIa)で示されるスルホン酸ハロゲン化物と、不活性溶媒中、零下 $78^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより、一般式(I)の化合物を得ることができる。

【0510】得られた一般式(I)で示される化合物については、必要に応じて保護基の除去、置換基の化学変換を行うことができる。

【0511】具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金\*

一般式(VIIa)



〔式中、 $Q^{3a}$ および $Q^A$ は前記に同じ。〕で示される化合物の $Q^{3a}$ の窒素原子を、従来より報告されているあるいは化学的に一般的な方法により得られる、以下の一般

162

\*属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンなどの有機金属塩基、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ

[5.4.0]ウンデケー7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができる。

【0512】不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド、スルホランあるいはこれらの混合溶媒などを挙げることができる。

【0513】〔製造方法-1-(1)〕スルホニル化される一般式(Ia)中の $Q^{3a}$ の窒素原子が一級あるいは二級のアミンである場合には、塩基として、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデケー7-エン(DBU)のような有機塩基などが好適であり、溶媒としては、不活性溶媒の他に水、エタノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、酢酸エチルエステルなどのエステル系溶媒も使用できる。

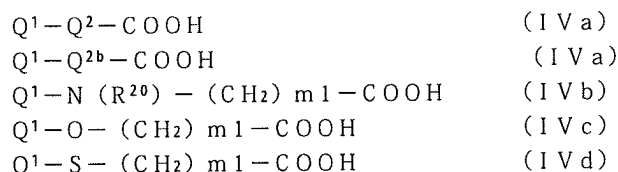
【0514】〔製造方法-1-(2)〕スルホニル化される一般式(Ia)中の $Q^{3a}$ の窒素原子がアミド基を構成する窒素原子である場合には、塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属のアルコキシド、または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリルアミド)のようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはジアザビシクロ[5.4.0]ウンデケー7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができる。不活性な溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを挙げることができる。■

【0515】〔製造方法-2〕

(VIIa)

式(IVa)～(IVd)で示されるカルボン酸またはそれらの活性化物でアシル化することにより、スルホニル誘導体(I)を製造する方法。

【0516】



[上記式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^{2b}$ 、 $Q^A$ 、 $R^{20}$ および $m1$ は前記に同じ。]

【0517】一般式(VII Ia)で示される化合物は、種々の方法により合成することができる。以下に、いくつかの合成法を示す。

【0518】<<一般式(VII Ia)で示される化合物\*

\*物の合成法>>

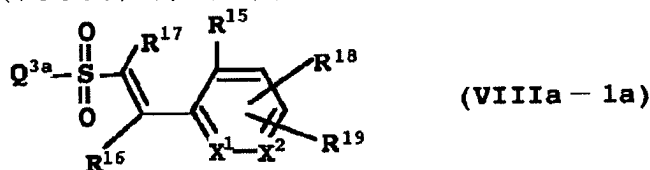
<一般式(VII Ia-1a)で示される化合物の合成

>一般式(VII Ia)で示される化合物の内、一般式

(VII Ia-1a)

【0519】

【化49】



【0520】[式中、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ および $Q^{3a}$ は前記に同じ。]で示される化合物は以下のように合成することができる。

※【0521】すなわち、一般式(I Ia)で示される化合物

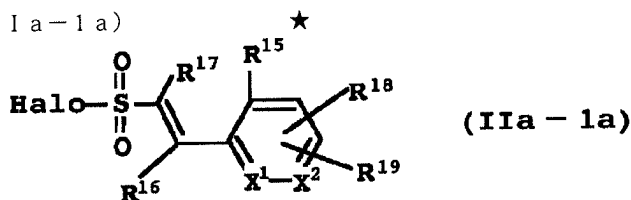


(I Ia)

[式中、 $Q^{3b}$ は前記に同じ。]の一級あるいは二級アミンあるいはアミドの窒素原子を、適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、一般式(I Ia-1a)

★【0522】

【化50】

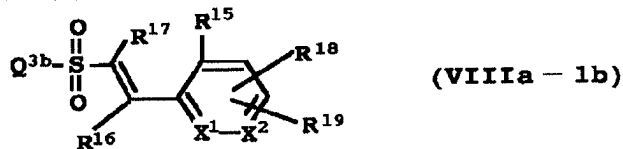


【0523】[式中、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ および $Halo$ は前記に同じ。]で示される化合物により零下78℃~150℃でスルホン化すること☆

☆により、一般式(VII Ia-1b)

【0524】

【化51】



【0525】[式中、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ および $Q^{3b}$ は前記に同じ。]で示される化合物を得ることができる。

【0526】具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド

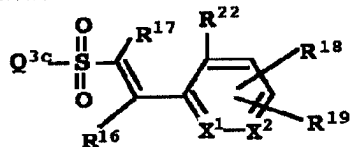
のようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができる。

【0527】不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1,



2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトンなどが挙げられる。

【0528】このようにして得られた一般式(VIII a-1 b)で示される化合物のQ<sup>3b</sup>の窒素原子が保護されていれば、必要に応じて脱保護することにより、一般\*



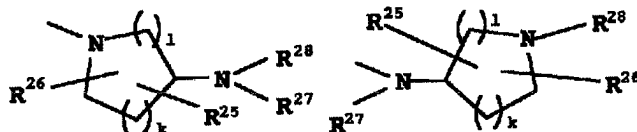
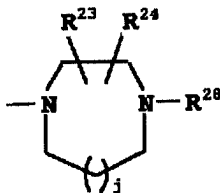
(VIII a-1 c)

【0531】〔式中、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は前記に同じ。R<sup>22</sup>は水素原子、アルキル基、メトキシメチル基あるいはテトラヒドロピラニル基等で保護した水酸基、メトキシメチル基あるいはテトラヒドロピラニル基等で水酸基を保護したヒドロキシア

※ボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニルアルキル基、ジアルキルアミノアルキルオキシ基、第三級ブトシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキルオキシ基、またはジアルキルアミノカルボニルアルキルオキシ基等を意味する。Q<sup>3c</sup>は下記の基のいずれかを意味する。

【0532】

【化53】



【0533】(基中、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>およびR<sup>26</sup>の結合する炭素原子が窒素原子に隣り合わない時はそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基、メトキシメチル基あるいはテトラヒドロピラニル基等で保護した水酸基、メトキシメチル基あるいはテトラヒドロピラニル基等で水酸基を保護したヒドロキシア

40

【0534】R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>およびR<sup>26</sup>の結合する炭

素原子が窒素原子に隣り合う時はそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基、メトキシメチル基あるいはテトラヒドロピラニル基等で水酸基を保護したヒドロキシア

【0535】また、R<sup>23</sup>およびR<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>およびR<sup>26</sup>は一緒になって、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5~7員の環状炭化水素または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5~7員の複素環式基を意味してもよく、R<sup>27</sup>はアルキル基、水酸基を保護したヒドロキシア

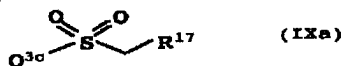
シアルキルカルボニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルアルキル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、ジアルキルアミノアルキル基、第三級ブトシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニルアルキル基等を意味する。R<sup>25</sup>とR<sup>27</sup>あるい\*10



〔式中、Q<sup>3c</sup>は前記に同じ。〕で示されるアミノ化合物を適当な塩基存在下、アルキルスルホン酸ハロゲン化物と反応させ、得られた一般式(IXa)

【0538】

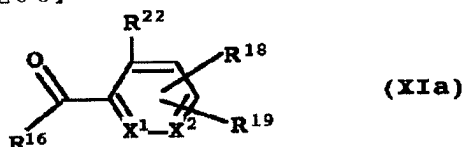
【化54】



【0539】〔式中、R<sup>17</sup>およびQ<sup>3c</sup>は前記に同じ。〕で示されるスルホンアミドを不活性溶媒中、適当な塩基存在下、一般式(XIa)

【0540】

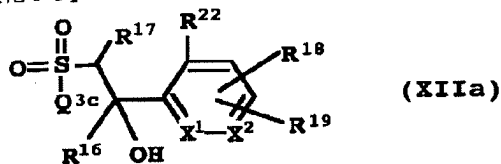
【化55】



【0541】〔式中、R<sup>16</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>22</sup>、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は前記に同じ。〕で示されるカルボニル化合物と反応させ、一般式(XIIa)

【0542】

【化56】



【0543】〔式中、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>22</sup>、Q<sup>3c</sup>、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は前記に同じ。〕で示されるアルコール体を得、さらに一般式(XIIa)で示されるアルコール体のアルコールを適当な塩基存在下、メタンスルホニルオキシ基等に変換する方法、あるいはハロゲン化燐もしくはトリフェニルホスフィン／四ハロゲン化炭素によりハロゲン原子に変換する方法により脱離基とし、適当な塩基存在下、メタンスルホン酸あるいはハロゲン化水素を脱離させることにより、一般式(VIIa)

\*はR<sup>26</sup>とR<sup>27</sup>は一緒になって、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5~7員の複素環式基を意味しても良い。

【0536】R<sup>28</sup>は第三級ブトシカルボニル基、ベンジル基またはトリフェニルメチル基等の窒素原子の保護基を意味する。jおよびkは0または1の整数を意味する。lは1から3の整数を意味する。ただし、kとlの和は1から4の整数を意味する。〕

【0537】既知の方法あるいはその応用により得られる一般式(IIIb)

(IIIb)

1c)で示される化合物を得ることができる。

【0544】一般式(IIIb)で示される既知の方法あるいはその応用により得られるアミノ化合物を適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、置換基を有しても良いアルキルスルホン酸ハロゲン化物と零下78℃~150℃で反応させることにより、一般式(IXa)で示されるスルホンアミド化合物を得ることができる。

【0545】塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデケ-7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができる。

【0546】また、不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等を挙げることができる。使用する塩基の種類によってはジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトンなども使用することができる。

【0547】一般式(IXa)で示されるスルホンアミドを適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、一般式(XIa)で示されるカルボニル化合物と零下78℃~110℃で反応させることにより、一般式(XIIa)で示されるアルコール化合物を得ることができる。

【0548】塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基などを挙げることができる。不活性な溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン等を挙げることができる。

【0549】一般式(XIIa)で示されるアルコール体の水酸基を、必要ならば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデケー7-エン(DBU)のような有機塩基などの適当な塩基存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、零下20℃から110℃で五塩化リン等のハロゲン化リンあるいはトリフェニルホスフィン ジブロミドのごときトリフェニルホスフィン-ハロゲン複合体により処理してハロゲン化物とし、得られるハロゲン化物より塩基性の条件下、ハロゲン化水素を脱離させることにより、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなジアルキルアミンの有機金属塩基、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデケー7-エン(DBU)のような有機塩基で、零下78℃から150℃で処理することにより、一般式(VII Ia-1c)で示される化合物を得る。

【0550】また、一般式(XIIa)で示されるアルコール体の水酸基を、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデケー7-エン(DBU)のような有機塩基などの適当な塩基存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、零下20℃から110℃で、メタンスルホン酸クロリドのようなアルキルあるいはアリールスルホン酸クロリドと処理し、アルキルあるいはアリールスルホン酸エステル誘導

体とし、得られたアルキルあるいはアリールスルホン酸エステル誘導体より塩基性の条件下、アルキルあるいはアリールスルホン酸を脱離させることにより、一般式(VII Ia-1c)で示される化合物を得ることができる。

【0551】すなわち、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデケー7-エン(DBU)のような有機塩基で零下78℃から150℃で処理することにより、一般式(VII Ia-1c)で示される化合物を得る。

【0552】また、一般式(VII Ia-1c)で示される化合物は、一般式(IXa)で示されるスルホンアミドを適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、トリメチルシリルクロリド等のシリルハロゲン化物によりシリル化合物とし、更に塩基存在下、不活性の溶媒中、一般式(XIa)で示されるカルボニル化合物と反応させ、ついで酸性から塩基性の水性条件下処理することによっても得ることができる(ピーターソン反応)。

【0553】すなわち、一般式(IXa)で示されるスルホンアミドを、零下78℃~110℃で、例えば、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン等の溶媒中、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基などの存在下、トリメチルシリルクロリド等のアルキルシリルクロリドによりシリル化合物とし、ついで同様の条件下、一般式(XIa)で示されるカルボニル化合物と縮合し、酸性から塩基性の水性条件下に処理することにより、一般式(VII Ia-1c)で示される化合物を得ることができる。

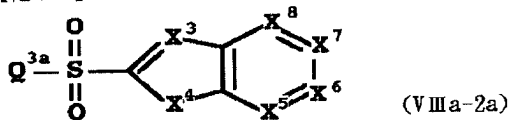
171

【0554】一般式(VIIIa-1c)で示される化合物の窒素原子の保護基の除去は、通常用いられる方法により、除去することができる。すなわち、第三級ブトキシカルボニル基の場合には、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去することができる。また、ベンジル基のごときアリールメチル基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができ、トリフェニルメチル基は、適当な酸、例えばギ酸、酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去できる。また、トリフェニルメチル基は、液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元により除去することができ、パラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することもでき、一般式(VIIIa-1c)で示される化合物を得ることができる。

【0555】<一般式(VIIIa-2a)で示される化合物の合成>一般式(VIIIa)で示される化合物の内、一般式(VIIIa-2a)

【0556】

【化57】



【0557】[式中、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>およびQ<sup>3a</sup>は前記に同じ。]で示される化合物は、以下の方法により合成することができる。

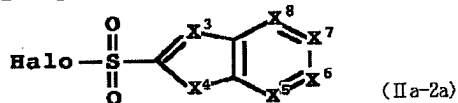
【0558】すなわち、一般式(IIa)で示される化合物



[式中、Q<sup>3b</sup>は前記に同じ。]の一級あるいは二級アミンあるいはアミドの窒素原子を、適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、一般式(IIa-2a)で示されるスルホン酸ハロゲン化物

【0559】

【化58】

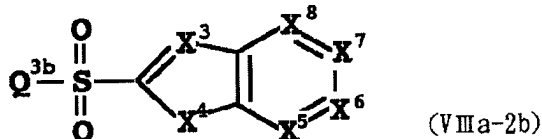


【0560】[式中、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>およびHaloは前記に同じ。]により零下78度〜150度でスルホン化することにより、一般式(VIIIa-2b)で示される化合物を得ることができる。

【0561】

【化59】

172



【0562】[式中、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>およびQ<sup>3b</sup>は前記に同じ。]

【0563】具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]

ウンデケー7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができる。

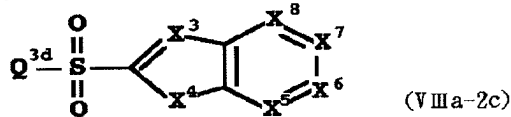
【0564】不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトンなどが挙げられる。

【0565】このようにして得られた一般式(VIIIa-2b)で示される化合物のQ<sup>3b</sup>の窒素原子が保護されていれば、必要に応じて脱保護することにより、一般式(VIIIa-2a)で示される化合物が得られる。

【0566】また、一般式(VIIIa-2a)で示される化合物は、以下に述べる製造方法により得られる、以下の一般式(VIIIa-2c)で示される化合物のQ<sup>3d</sup>の窒素の保護基を必要に応じて適当な方法により除去することにより得られる。

【0567】

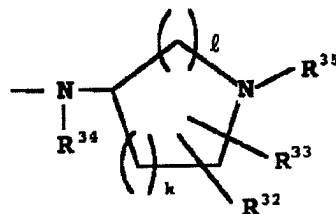
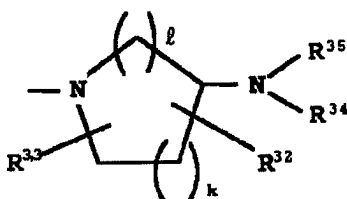
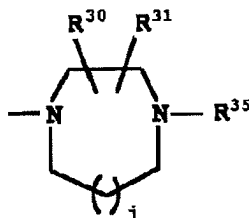
40 【化60】



【0568】[式中、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>およびX<sup>8</sup>は前記に同じ。Q<sup>3d</sup>は下記の基のいずれかを意味する。

【0569】

50 【化61】



【0570】(基中、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ および $R^{33}$ は、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ および $R^{33}$ の結合する炭素原子が窒素原子に隣り合わない時はそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基、水酸基メトキシメチル基あるいはテトラヒドロピラニル基等で保護した水酸基、ヒドロキシアルキル基メトキシメチル基あるいはテトラヒドロピラニル基等で水酸基を保護したヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ジアルコキシアルキル基、ジアルキルアミノ基、第三級ブトシキカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノアルキル基、第三級ブトシキカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニルアルキル基、ジアルキルアミノアルキルオキシ基、第三級ブトシキカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキルオキシ基、第三級ブトシキカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノカルボニルアルキルオキシ基、ジアルキルアミノアルキルオキシ基、第三級ブトシキカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキルオキシ基、カルバモイル基

モノアルキルカルバモイル基

ジアルキルカルバモイル基

カルバモイルアルキル基

モノアルキルカルバモイルアルキル基

ジアルキルカルバモイルアルキル基

ピロリジノカルボニル基

ピロリジノカルボニルアルキル基

ピペリジノカルボニル基

ピペリジノカルボニルアルキル基

モルホリノカルボニル基

モルホリノカルボニルアルキル基

またはジアルキルアミノカルボニルアルキルオキシ基等を意味する。

【0571】 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ および $R^{33}$ の結合する炭素原子が窒素原子に隣り合う時はそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基、メトキシメチル基あるいはテトラ

20

30

40

50

ヒドロピラニル基等で水酸基を保護したヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ジアルコキシアルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、第三級ブトシキカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニルアルキル基、カルバモイル基

モノアルキルカルバモイル基

カルバモイルアルキル基

モノアルキルカルバモイルアルキル基

ピロリジノカルボニル基

ピロリジノカルボニルアルキル基

ピペリジノカルボニル基

ピペリジノカルボニルアルキル基

モルホリノカルボニル基

モルホリノカルボニルアルキル基

またはジアルキルアミノアルキルオキシアルキル基等を意味する。

【0572】また、 $R^{30}$ および $R^{31}$ 、 $R^{32}$ および $R^{33}$ は一緒になって、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の環状炭化水素または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味してもよく、 $R^{34}$ はアルキル基、水酸基を保護したヒドロキシアルキル基、水酸基を保護したヒドロキシアルキルカルボニル基、水酸基を保護したヒドロキシアルキルスルホニル基、アルコキシアルキル基、アルコキシアルキルカルボニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルアルキル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、ジアルキルアミノアルキル基、第三級ブトシキカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニルアルキル基等を意味する。 $R^{32}$ と $R^{34}$ あるいは $R^{33}$ と $R^{34}$ は一緒になって、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味し

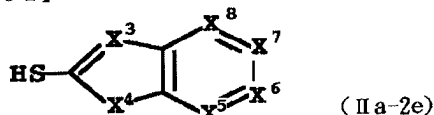
ても良い。

【0573】 $R^{35}$ は第三級ブトキシカルボニル基、ベンジル基またはトリフェニルメチル基等の一般の窒素原子の保護基を意味する。j および k は 0 または 1 の整数を\*  
 $Q^{3d}-H$

【式中、 $Q^{3d}$ は前記に同じ。】で示されるアミノ化合物を適当な塩基ならびに酸化剤存在下、一般式 (I Ia-2e)

【0575】

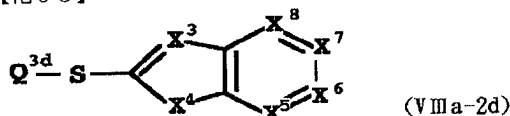
【化62】



【0576】【式中、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ および $X^8$ は前記に同じ。】で示される縮合複素環のチオール体と反応させることにより、一般式 (V I I I a-2d)

【0577】

【化63】



【0578】【式中、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ および $Q^{3d}$ は前記に同じ。】で示される化合物を得ることができる。

【0579】得られた一般式 (V I I I a-2d) で示される化合物を不活性溶媒中、適当な塩基存在下、酸化することにより一般式 (V I I I a-2c) で示される化合物を得ることができる。

【0580】一般式 (I I I c) で示される既知の方法あるいはその応用により得られるアミノ化合物を適当な塩基ならびに酸化剤存在下、水、アルコール類、ジオキサンあるいはこれらの混合溶媒中、一般式 (I I a-2e) で示されるチオールを零下10℃から50℃で反応させることにより、一般式 (V I I I a-2d) で示される化合物を得ることができる。

【0581】塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物などを挙げることができる。酸化剤としては酸素、塩素、臭素、沃素、次亜塩素酸などが挙げられる。得られた一般式 (V I I I a-2d) で示される化合物を適当な塩基存在下、水、アルコールあるいはこれらの混合溶媒中、零下30℃から60℃で、過マンガン酸カリウム、過酸化水素などの無機酸化剤あるいは3-クロロ過安息香酸などの有機酸化剤を反応させることによ

\*意味する。l は 1 から 3 の整数を意味する。ただし、k と l の和は 1 から 4 の整数を意味する。)]

【0574】既知の方法あるいはその応用により得られる一般式 (I I I c)

(I I I c)

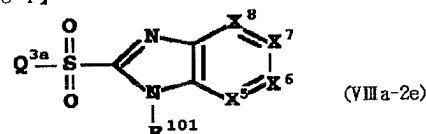
り、一般式 (V I I I a-2c) で示される化合物が得られる。

【0582】一般式 (V I I I a-2c) で示される化合物の窒素原子の保護基の除去は、通常用いられる方法により、除去することができる。すなわち、第三級ブトキシカルボニル基の場合には、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去することができる。また、ベンジル基のごときアリールメチル基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができ、トリフェニルメチル基は、適当な酸、例えばギ酸、酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去できる。また、ベンジル基のごときアリールメチル基は液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元により除去することができ、パラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することもでき、一般式 (V I I I a-2a) で示される化合物を得ることができる。

【0583】また、一般式 (V I I I a-2a) で示される化合物の内、一般式 (V I I I a-2e)

【0584】

【化64】



【0585】【式中、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $R^{101}$ および $Q^{3a}$ は前記に同じ。】で示される化合物は、以下に述べる製造方法によって得られる一般式 (V I I I a-2f) で示される化合物の $Q^{3d}$ の窒素の保護基を除去することによっても得られる。

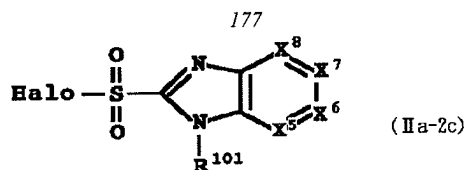
【0586】すなわち、既知の方法あるいはその応用により得られる一般式 (I I I c)

$Q^{3d}-H$  (I I I c)

【式中、 $Q^{3d}$ は前記に同じ。】で示されるアミノ化合物を、一般式 (I I a-2c)

【0587】

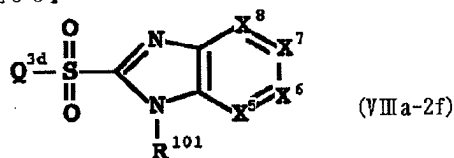
【化65】



【0588】〔式中、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、R<sup>101</sup>およびHaloは前記に同じ。〕で示される酸ハロゲン化物と反応させることにより、一般式(VII Ia-2f)

【0589】

【化66】



【0590】〔式中、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、R<sup>101</sup>およびQ<sup>3d</sup>は前記に同じ。〕で示される化合物を得ることができる。

【0591】一般式(II a-2d)で示される化合物を水あるいは水および酢酸等の有機カルボン酸の混合溶媒中、0℃から30℃で塩素ガスなどのハロゲンを10分から6時間反応させることにより、対応するスルホニルクロリドが生成する。生成したスルホニルクロリドを、適当な溶媒に溶解した一般式(II c)で示されるアミノ化合物に、零下50℃から40℃で加えることにより一般式(VII Ia-2f)で示される化合物を得ることができる。

【0592】一般式(II a-2d)で示される化合物とハロゲンとの反応は、必要ならば塩化第二鉄などのルイス酸を触媒として、通常、水あるいは10~90%の酢酸水溶液中、0℃から20℃で行われ、ハロゲンとしては塩素ガスが用いられる。生成した酸塩化物(II a-2c)と一般式(II c)で示されるアミンの反応は、水、エタノールなどのアルコール溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、アセトン等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、零下20℃から50℃で、必要ならば塩基存在下、一般式(VII Ia-2f)で示される化合物を得ることができる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げるができる。

【0593】一般式(VII Ia-2f)で示される化

10

20

30

40

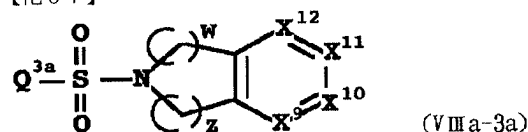
50

合物の窒素原子の保護基の除去は、通常用いられる方法により、除去することができる。すなわち、第三級ブトキシカルボニル基の場合には、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去することができる。また、ベンジル基のごときアリールメチル基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができ、トリフェニルメチル基は、適当な酸、例えばギ酸、酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去できる。また、ベンジル基のごときアリールメチル基は液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元により除去することができ、パラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することもでき、一般式(VII Ia-2e)で示される化合物を得ることができる。

【0594】＜一般式(VII Ia-3a)で示される化合物の合成＞一般式(VII Ia)で示される化合物の内、一般式(VII Ia-3a)

【0595】

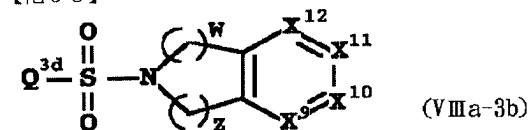
【化67】



【0596】〔式中、X<sup>9</sup>、X<sup>10</sup>、X<sup>11</sup>、X<sup>12</sup>、Q<sup>3a</sup>、wおよびzは前記に同じ。〕で示される化合物は、以下に述べる製造方法によって得られる一般式(VII Ia-3b)

【0597】

【化68】



【0598】〔式中、X<sup>9</sup>、X<sup>10</sup>、X<sup>11</sup>、X<sup>12</sup>、Q<sup>3d</sup>、wおよびzは前記に同じ。〕で示される化合物のQ3dの窒素の保護基を除去することにより得ることができる。

【0599】すなわち、一般式(II c)

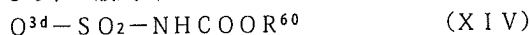
Q<sup>3d</sup>-H (II c)

〔式中、Q<sup>3d</sup>は前記に同じ。〕で示されるアミノ化合物を、適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、クロロスルホニルイソシアナートとアルコールより得られる一般式(XII I)

Cl-SO<sub>2</sub>-NHCOOR<sup>60</sup> (XII I)

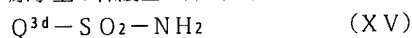
〔R<sup>60</sup>は第三級ブチル基、ベンジル基、パラメトキシベ

ンジル基またはパラニトロベンジル基等の容易に除去できる基を示す。] で示される化合物を反応させることにより、一般式 (XIV)



[式中、 $R^{60}$  および  $Q^{3d}$  は前記に同じ。] で示される化合物を合成することができる。

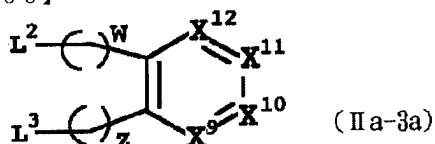
【0600】一般式 (XIV) で示される化合物の窒素原子上の保護基の除去を行い、一般式 (XV)



[式中、 $Q^{3d}$  は前記に同じ。] で示される化合物が得られ、得られた (XV) を適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、一般式 (IIa-3a)

【0601】

【化69】



【0602】[式中、 $X^9$ 、 $X^{10}$ 、 $X^{11}$ 、 $X^{12}$ 、 $w$  および  $z$  は前記に同じ。 $L^2$  および  $L^3$  は各々独立して、塩素、臭素、沃素、メチルスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基などの有機化学的に多用される脱離基を意味する。] で示される化合物と反応させることにより、一般式 (VIIa-3b) で示される化合物を合成することができる。

【0603】一般式 (IIIc) と一般式 (XIII) の反応は、塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、 $N$ -メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデケー-7-エン (DBU) のような有機塩基などが使用でき、溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、アセトン等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、零下70℃から100℃で行い、一般式 (XIV) で示される化合物を合成できる。

【0604】一般式 (XIV) で示される化合物の窒素原子上の保護基の除去は、第三級ブトキシカルボニル基の場合には、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去することができる。また、ベンジロキシカルボニル基、パラニトロベンジロキシカルボニル基またはパラメトキシベンジロキシカルボニル基のごときアリールメチル基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができ、パラメトキシベンジロキシカルボニル基の場合には、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、

臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去でき、一般式 (XV) で示される化合物を得ることができる。

【0605】一般式 (XV) で示される化合物と一般式 (IIa-3a) で示される化合物の反応は、エタノールなどのアルコール溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、アセトン等の溶媒、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド、 $N$ -メチルピロリジン-2-オン、アセトアミドあるいはこれらの混合溶媒中、塩基存在下、零下20℃から150℃で行い、一般式 (VII-3b) で示される化合物を得ることができる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムまたはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、 $N$ -メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデケー-7-エン (DBU) のような有機塩基などを挙げることができる。

【0606】一般式 (VII-3b) で示される化合物の窒素原子上の保護基の除去は、通常用いられる方法により、除去することができる。すなわち、第三級ブトキシカルボニル基の場合には、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去することができる。また、ベンジル基のごときアリールメチル基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができ、トリフェニルメチル基は、適当な酸、例えばギ酸、酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去できる。また、ベンジル基のごときアリールメチル基は液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元により除去することができ、パラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することもでき、一般式 (VII-3a) で示される化合物を得ることができる。

【0607】<<一般式 (IVa) ~ (IVd) で示される化合物と一般式 (VIIa) で示される化合物の反応>>例えば、一般式 (IVa) ~ (IVd) で示されるカルボン酸の適当な活性化物としては、一般式 (IVa) ~ (IVd) で示されるカルボン酸を、クロロギ酸イソブチルのようなクロロギ酸エステルと反応させ、無水物とすることで得られるような混合酸無水物、塩化チオニルのごとき無機酸ハロゲン化物を用いて製造したアシルクロリドのような酸ハロゲン化物、パラニトロフェノールのようなフェノール類、ペンタフルオロフェニルトリフルオロアセテートと反応させた活性エステル



類、N-ヒドロキシベンズトリアゾールあるいはN-ヒドロキシスクシンイミドと反応させた活性エステル、通常のアミノ酸合成で使用されるようなN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩との反応生成物、シアノホスホン酸ジエチルとの反応生成物(塩入法)、トリフェニルホスフィンおよび2, 2'-ジピリジルジスルフィッドとの反応生成物(向山法)などを挙げるることができる。

【0608】このようにして得られたカルボン酸の活性化化合物と、一般式(VII Ia)で示される化合物を、通常適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、零下78℃から150℃で反応させることにより、一般式(I)で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

【0609】塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物\*



[式中、 $Q^{3a}$ および $Q^A$ は前記に同じ。]で示される化合物の $Q^{3a}$ の窒素原子が一級または二級のアミンである場合には、塩基として、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビス\*

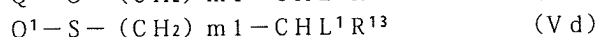
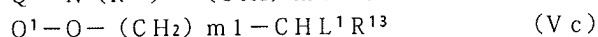
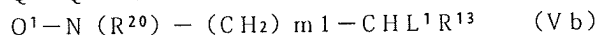
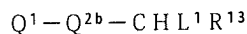


[式中、 $Q^{3a}$ および $Q^A$ は前記に同じ。]で示される化合物の $Q^{3a}$ の窒素原子がアミド結合を形成する窒素原子である場合には、塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属のアルコキシド、または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代\*

一般式(VII Ia)



[式中、 $Q^{3a}$ および $Q^A$ は前記に同じ。]で示される化合物の $Q^{3a}$ の窒素原子がアミドを構成する窒素原子である場合、一般式(VII Ia)で示される化合物の窒素☆



[上記式中、 $Q^1$ 、 $Q^{2b}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{20}$ 、 $m1$ および $L^1$ は前記に同じ。]によりアルキル化して、本発明のスルホニル誘導体を製造する方法。

【0614】一般式(VII Ia)で示される化合物の

\*または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5. 4. 0]ウンデケー7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げるることができる。

【0610】不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド、スルホランなどを挙げるることができる。

【0611】[製造方法-2-(1)]アシル化される一般式(VII Ia)

(VII Ia)

※クロ[5. 4. 0]ウンデケー7-エン(DBU)のような有機塩基などが好適であり、溶媒としては、不活性溶媒の他にエタノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、酢酸エチルエステルなどのエステル系溶媒も使用できる。

【0612】[製造方法-2-(2)]アシル化される一般式(VII Ia)

(VII Ia)

30 ★表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはジアザビスクロ[5. 4. 0]ウンデケー7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げるることができる。また、不活性な溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが好ましい。

【0613】[製造方法-3]

(VII Ia)

40 ☆原子を、以下の一般式(Va)~(Vd)で示される化合物

(Va)

(Vb)

(Vc)

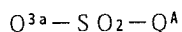
(Vd)

50  $Q^{3a}$ の窒素原子がアミド結合の窒素原子である場合、一般式(VII Ia)で示される化合物の $Q^{3a}$ の窒素原子を一般式(Va)~(Vd)で示される化合物によりアルキル化することで、一般式(I)で示されるスルホニ

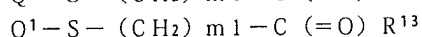
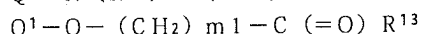
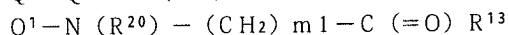
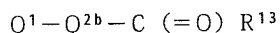
ル誘導体を合成することができる。すなわち、一般式(V I I I a)で示される化合物を適当な塩基存在下、不活性溶媒中、零下78℃から150℃で、一般式(V a)～(V d)で示される化合物と0.5時間から120時間反応させ、窒素原子のアルキル化を行い、一般式(I)で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

【0615】塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属のアルコキシド、または水素化物、またはn-ブチルリ\*

一般式(V I I I a)



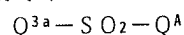
〔式中、 $Q^{3a}$ および $Q^A$ は前記に同じ。〕で示される化合物の $Q^{3a}$ の窒素原子が一級または二級のアミンであ※



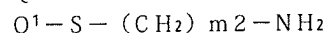
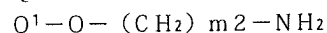
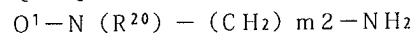
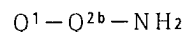
〔上記式中、 $Q^1$ 、 $Q^{2b}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{20}$ および $m1$ は前記に同じ。〕とイミンを形成させ還元することによりスルホニル誘導体(I)を製造する方法。

【0617】一般式(V I I I a)で示される化合物の $Q^{3a}$ の窒素原子がアミンである場合、一般式(V I I I a)で示される化合物と一般式(V I a)～(V I d)で示されるカルボニル化合物を、通常、不活性溶媒中、必要であれば酢酸等の有機酸、塩酸等の鉱酸あるいは塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下、零下20℃から150℃で、0.5時間から120時間、イミンを形成させ、生成したイミンを不活性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセト★

一般式(V I I I a)



〔式中、 $Q^{3a}$ および $Q^A$ は前記に同じ。〕で示される化合物の $Q^{3a}$ が一級あるいは二級のアミンである場合、一般式(V I I I a)で示される化合物をホスゲン、トリホスゲンまたはカルボニルジイミダゾールなどの試薬を☆



【0620】

【化70】



(V I I e)

【0621】〔上記式中、 $Q^1$ 、 $Q^{2b}$ 、 $R^{20}$ 、 $m2$ および基

【0622】

【化71】

\*チウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはジアザビシクロ[5.4.0]ウンデケ-7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができ、不活性な溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが好ましい。

【0616】〔製造方法-4〕

(V I I I a)

※る場合、以下の一般式(V I a)～(V I d)で示されるカルボニル化合物

(V I a)

(V I b)

(V I c)

(V I d)

20 ★キシ水素ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素還元剤、あるいはパラジウム炭素触媒などの接触還元触媒により、0.5時間から120時間、10℃から110℃で水素化することにより一般式(I)で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

【0618】不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド、スルホラン等が好適である。

【0619】〔製造方法-5〕

(V I I I a)

☆用いて、一般式(V I I a)～(V I I d)で示される一級アミンあるいは一般式(V I I e)で示される二級アミンのある化合物

(V I I a)

(V I I b)

(V I I c)

(V I I d)



【0623】は前記に同じ。〕と反応させ尿素誘導体を形成する反応を用いる方法。

【0624】一般式(V I I I a)で示される化合物の $Q^{3a}$ がアミンであれば、一般式(V I I a)～(V I I d)で示される一級あるいは一般式(V I I e)で示される二級アミンの化合物およびホスゲン、トリホスゲ

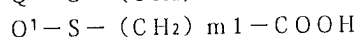
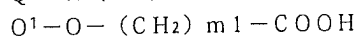
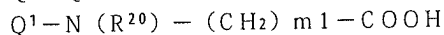
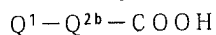
ン、1, 1'-カルボニルジイミダゾールなどの試薬を作用させ、尿素誘導体となる一般式(I)で表される本発明のスルホニル誘導体に導くことが可能である。

【0625】反応はホスゲン、トリホスゲン、1, 1'-カルボニルジイミダゾールなどの試薬に、一般式(VIIa)～(VII d)で示される一級アミンあるいは一般式(VII e)で示される二級アミンのある化合物および一般式(VII I a)で示される化合物を、必要ならば塩基存在下、不活性な溶媒中、順次に反応させることにより合成できる。不活性な溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-\*

一般式(VII I a)



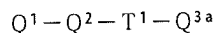
[式中、 $Q^{3a}$ および $Q^A$ は前記に同じ。]で示される化合物の $Q^{3a}$ の窒素原子が一級または二級のアミンである場合、既知のイソシアナート誘導体( $Q^1-Q^{2b}-N=$  ※



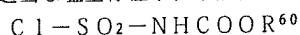
[上記式中、 $Q^1$ 、 $Q^{2b}$ 、 $R^{20}$ および $m1$ は前記に同じ。]より生成させたイソシアナートを、一般式(VII I a)で示されるアミンに反応させることによって、尿素基を有する一般式(I)で示されるスルホニル誘導体を製造する方法。

【0628】一般式(VII I a)で示される化合物の $Q^{3a}$ がアミンである場合には、一般式(I)で示されるスルホニル誘導体は、一般式(VII I a)で示される化合物と既知のイソシアナート誘導体を、不活性溶媒中、零下20℃から100℃で0.5時間から120時間反応させることにより得ることができる。

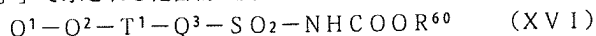
【0629】イソシアナート誘導体は、一般式(IV a)～(IV d)で示されるカルボン酸より合成することもできる。すなわち、一般式(IV a)～(IV d)で示されるカルボン酸を、塩化チオニルあるいはオキザリルクロリド等で酸ハロゲン化物とし、不活性溶媒中、0℃から60℃の範囲でアジ化ナトリウムと反応させた後加熱する方法、一般式(IV a)で示されるカルボン酸をクロロギ酸イソブチルのようなクロロギ酸エステル★



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^{3a}$ および $T^1$ は前記に同じ。]で示される化合物中の $Q^{3a}$ の窒素原子が一級あるいは二級のアミンである場合には、適当な塩基存在下、不活性の☆



[式中、 $R^{60}$ は前記に同じ。]で示される化合物を反応



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $R^{60}$ および $T^1$ は前記に同

\*オン、ジメチルスルホキシド、スルホラン等を挙げることができ、好ましくはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエンである。

【0626】塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデケ-7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができ、反応は零下70℃から110℃の範囲で行えばよい。

【0627】[製造方法-6]

(VII I a)

※C=O [式中、 $Q^1$ および $Q^{2b}$ は前記に同じ。]あるいは一般式(IV a)～(IV d)で示されるカルボン酸



★類と反応させ混合酸無水物とし、アジ化ナトリウムと反応させた後、加熱する方法あるいは一般式(IV a)～(IV d)で示されるカルボン酸をテトラヒドロフラン、クロロホルムあるいはトルエン等の不活性溶媒中、零下20℃から110℃でエステル経路でヒドラジドに導き、さらに亜硝酸またはそのアルキルエステルを反応させてアシルアジドに導き、クロロホルム、ジクロロエタン、トルエン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、20℃から150℃で加熱する方法によっても合成できる。

【0630】一般式(IV a)～(IV d)で示されるカルボン酸をトリエチルアミン等の塩基存在下、不活性溶媒中、ジフェニルホスホリルアジドと10℃から100℃の範囲で反応させ、次いで一般式(VII I a)で示されるアミンに反応させることによっても、一般式(I)で示されるスルホニル誘導体を製造することができる。

【0631】[製造方法-7]スルホニル化される一般式(I a)



☆溶媒中、クロロスルホニルイソシアナートとアルコールより得られる一般式(XII I)

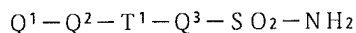


させることにより、一般式(XVI I)



じ。]で示される化合物を合成することができる。

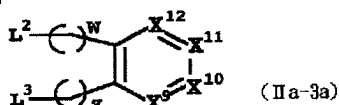
【0632】一般式(XVI)で示される化合物の窒素



【式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ および $T^1$ は前記に同じ。】で示される化合物が得られ、得られた一般式(XVII)で示される化合物を適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、一般式(IIa-3a)

【0633】

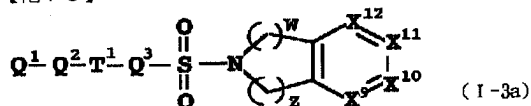
【化72】



【0634】【式中、 $X^9$ 、 $X^{10}$ 、 $X^{11}$ 、 $X^{12}$ 、 $L^2$ 、 $L^3$ 、 $w$ および $z$ は前記に同じ。】で示される化合物と反応させることにより、一般式(I)で示される化合物の内、以下の一般式(I-3a)で示される化合物を合成することができる。

【0635】

【化73】



【0636】【式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $T^1$ 、 $X^9$ 、 $X^{10}$ 、 $X^{11}$ 、 $X^{12}$ 、 $w$ および $z$ は前記に同じ。】

【0637】一般式(Ia)で示される化合物と一般式(XIII)で示される化合物の反応は、塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ

[5.4.0]ウンデクー7-エン(DBU)のような有機塩基などが使用でき、溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、アセトン等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、零下70℃から100℃で行い、一般式(XVI)で示される化合物を合成できる。

【0638】一般式(XVI)で示される化合物の窒素原子上の保護基の除去は、第三級ブトキシカルボニル基の場合には、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去することができる。また、ベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基またはパラメトキシベンジルオキシカルボニル基のごときアリールメチル基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができ、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基の場合には、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、

原子上の保護基の除去を行い、一般式(XVII)

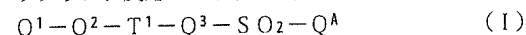


臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去でき、一般式(XVII)で示される化合物を得ることができる。

【0639】一般式(XVII)で示される化合物と一般式(IIa-3a)で示される化合物の反応は、エタノールなどのアルコール溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、アセトン等の溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、アセトアミドあるいはこれらの混合溶媒中、塩基存在下、零下20℃から150℃で行い、一般式(I)で示される化合物の内、一般式(I-3a)で示される化合物を得ることができる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデクー7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げるができる。

【0640】一般式(I-3a)で示される化合物は必要であれば、一般的方法により保護基の除去を行うことができる。

【0641】【製造方法-8】遷移金属触媒を用いるカップリング反応により、一般式(I)



【式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^A$ および $T^1$ は前記に同じ。】で示されるスルホニル誘導体を合成する方法。

【0642】一般式(I)で示されるスルホニル誘導体の $Q^1$ の構造にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基か、またはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル基が存在する場合には、遷移金属触媒を用い、硼酸基の置換したアリール化合物とカップリング反応させることができる。

【0643】一般式(I)で示されるスルホニル誘導体の $Q^1$ の構造にアルケニル基が存在すれば、遷移金属触媒を用いハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基とカップリングさせることが可能である。

【0644】同様に一般式(I)で示されるスルホニル誘導体の $Q^1$ の構造に硼酸基の置換したアリール基がある場合には、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール化合物またはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル化合物とカップリング反応させることができる。

【0645】一般式(I)で示されるスルホニル誘導体のQ<sup>1</sup>の構造中にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基があれば、アルケニル化合物と遷移金属触媒を用いてカップリングさせ、一般式(I)で示されるスルホニル誘導体を得ることが可能である。このようにして得られた一般式

(I)で示されるスルホニル誘導体は、必要に応じて脱保護すればよい。

【0646】一般式(I)で示されるスルホニル誘導体のQ<sup>1</sup>の構造にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基か、またはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル基が存在する場合には、ベンゼン-水、トルエン-水などの2相系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒中、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、磷酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基または弗化セシウム等の中性塩存在下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などの遷移金属触媒を用いて、20℃から150℃の範囲で硼酸基の置換したアリール誘導体と0.5時間から120時間カップリング反応させることができる。

【0647】一般式(I)で示されるスルホニル誘導体のQ<sup>1</sup>の構造に硼酸基の置換したアリール基がある場合には、同様にハロゲン原子、またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール化合物、ハロゲン原子、またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル誘導体とカップリング反応させることができる。

【0648】また、一般式(I)で示されるスルホニル誘導体のQ<sup>1</sup>の構造にアルケニル基または硼酸基の置換 \*

10

20

30

50

\*したアルケニル基が存在すれば、酢酸パラジウムなどの遷移金属触媒を用い、適当な塩基存在下、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基とN、N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒中、20℃から150℃の範囲で0.5時間から120時間カップリング反応させることができる。

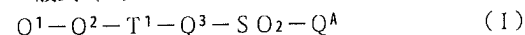
【0649】同様に一般式(I)で示されるスルホニル誘導体のQ<sup>1</sup>の構造に硼酸基の置換したアリール基のある場合には、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール誘導体、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル誘導体とカップリング反応させることができる。

【0650】一般式(I)で示されるスルホニル誘導体のQ<sup>1</sup>の構造にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基が存在すれば、アルケニル化合物と遷移金属触媒を用いてカップリングさせ、一般式(I)で示されるスルホニル誘導体を得ることが可能である。このようにして得られた一般式(I)で示されるスルホニル誘導体は、必要に応じて脱保護することにより、置換基を変換した一般式(I)で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

【0651】〔製造方法-9〕

チオアミド型スルホンアミド誘導体、アミドオキシム型スルホンアミド体、およびヒドラゾノ型スルホンアミド体の製造方法

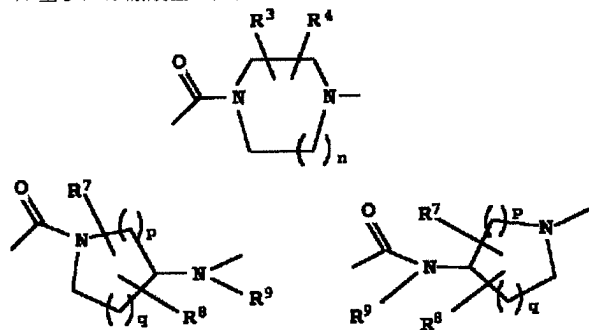
一般式(I)



[式中、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup>およびT<sup>1</sup>は前記に同じ。]で示されるスルホニル誘導体のT<sup>1</sup>-Q<sup>3</sup>が、

【0652】

【化74】



【0653】[式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は前記に同じ。nは1または2の整数を意味する。pは1から3の整数を意味する。qは0から3の整数を意味する。ただし、pおよびqの和は3または4の整数を意味する。]を意味し、一般式(I)におけるQ<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>におけるR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびこれらに置換できる置換基上にアミン、アルキルアミン、アミド、水

酸基、カルボン酸基を持つ置換基が存在しない場合、一般式(I)で示されるスルホニル化合物に不活性溶媒中、五硫化二磷あるいはローソン試薬(2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド)を零下30℃から150℃、必要であれば不活性溶媒中、0℃から120℃で反応させることにより、チオアミド型スルホン

アミド誘導体 (I) が得られる。不活性な溶媒の例としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、ならびにこれらの混合溶媒があげられる。

【0654】得られたチオアミド型スルホンアミド誘導体を、ヒドロキシルアミン、置換基を有してもよいアルコキシアミン、ヒドラジンあるいは置換基を有してもよいヒドラジンまたはこれらの塩を、必要であれば塩化水銀 (I) 等の水銀触媒の存在下、零下30℃から150℃、必要であれば適当な溶媒中、0度から120度で反応させることにより一般式 (I) で示されるスルホンアミド誘導体得られる。溶媒としてはエタノール等のアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、およびこれらの混合溶媒があげられる。

【0655】また、一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体に、オキシ塩化磷、五塩化磷などのハロゲン化剤、あるいはメアーバイン試薬などのアルキル化剤を、零下30℃から140℃、必要であれば例えば、クロロホルムなどの不活性溶媒であるハロゲン系溶媒中、0℃から80℃で反応させ、イミノクロリドあるいはイミノエーテルとし、このイミノクロリドあるいはイミノエーテルに不活性溶媒中、0℃から80℃、好ましくは20℃から60℃で、必要ならば塩基触媒存在下、ヒドロキシルアミンあるいは置換基を有してもよいアルコキシアミンまたはこれらの塩を反応させることにより、一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体得られる。

【0656】不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒を挙げることができ、特にハロゲン化アルキル系溶媒が好ましい。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ

[5. 4. 0] ウンデクー7-エン (DBU) のような

有機塩基などを挙げることができる。

【0657】〔製造方法-10〕

N-オキシド化

一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体において、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>A</sup>、T<sup>1</sup>あるいはこれらに置換し得る置換基上に、窒素原子を含む複素環式芳香環、脂肪族の3級アミンがある場合、一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体を水、酢酸などの溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどのベンゼン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、あるいはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒中で過酸化水素、メタクロロ過安息香酸、あるいは第三ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸化物を、零下40℃から60℃で、0. 5時間から120時間、好ましくは零下20℃から20℃で反応させることで、N-オキシド誘導体の一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

【0658】〔製造方法-11〕

窒素原子の4級化

一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体において、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>A</sup>、T<sup>1</sup>あるいはこれらに置換し得る置換基上に窒素原子を含む複素環式芳香環、脂肪族の3級アミンがある場合、一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体に、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド系溶媒中で、沃化メチル、沃化エチルなどのハロゲン化アルキルを、零下10℃から150℃、好ましくは0℃から80℃で反応させることで、4級アミノ体の一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体を得る。

【0659】〔製造方法-12〕

スルホキシド化およびスルホン化

一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体において、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>A</sup>、T<sup>1</sup>あるいはこれらに置換し得る置換基上に、硫黄原子を含む複素環、脂肪族のチオエーテルがある場合、一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体を水、酢酸などの溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどのベンゼン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、あるいはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒中で、過酸化水素、メタクロロ過安息香酸、あるいは第三ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸化物を、零下40℃から60℃で、0. 5時間から120時間、好ましくは零下20℃から20℃で反応させることで、スルホキシドあるいはスルホンの一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

【0660】〔製造方法-13〕

## アミノ化-1

一般式(1)で表されるスルホン誘導体において、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>A</sup>、T<sup>1</sup>あるいはこれらに置換し得る置換基上に、ニトリル基がある場合、通常用いられる一般的方法により、これをアミノ基に変換できる。例えば、一般式(1)で表されるスルホン誘導体を、必要ならば、ジエチルエーテル等の脂肪族エーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化アルキル系溶媒、ベンゼン等の非プロトン性溶媒又はこれらの混合溶媒中、塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素の存在下、等量〜大過剰のメタノール、エタノール、プロパノール等の炭素数1〜4のアルコールを、零下10℃〜60℃で、3時間〜120時間作用させ、イミノエーテル体とし、得られたイミノエーテル体をエタノール、プロパノール等の炭素数1〜4のアルコール類、ジエチルエーテル等の脂肪族エーテル系溶媒、クロロホルム等のハロゲン化アルキル系溶媒、ベンゼン等の非プロトン性溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中あるいはこれらの混合溶媒中、アンモニウム、置換基を有してもよいモノアルキルアミンまたは置換基を有してもよいジアルキルアミンあるいはこれらの炭酸塩、酢酸塩を、零下10℃から140℃で、0.5時間から200時間、好ましくはエタノール中、零下8℃から30℃で、10時間から96時間反応させることにより、アミノ基を持った一般式(1)で示されるスルホン誘導体を得ることができる。

## 【0661】[製造方法-14]

## アミノ化-2

一般式(1)で表されるスルホン誘導体において、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>A</sup>、T<sup>1</sup>あるいはこれらに置換し得る置換基上に、1級あるいは2級アミノ基のある場合、通常用いられる一般的方法によりこれを置換アミノ基に変換できる。例えば、一般式(1)で表されるスルホン誘導体をジエチルエーテル等の脂肪族エーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化アルキル系溶媒、ベンゼン等の非プロトン性溶媒又はこれらの混合溶媒中、必要ならば塩基触媒存在下、アミド化合物あるいはニトリル化合物より合成したイミノエーテル、イミノクロリドまたはそれらの塩と零下10℃から140℃で、0.5時間から200時間、好ましくは0℃から80℃で、10時間から96時間反応させることにより、アミノ基を持った一般式(1)で示されるスルホン誘導体を得ることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデケー7-エン(DBU)のような有機塩基が挙げることが

できる。

## 【0662】[製造方法-15]

## N-ニトリル化

一般式(1)で表されるスルホン誘導体において、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>A</sup>、T<sup>1</sup>あるいはこれらに置換し得る置換基上に、1級あるいは2級のアミンのある場合、通常用いられる一般的方法によりこれをシアノ化できる。

【0663】例えば、一般式(1)で表されるスルホン誘導体を、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒中、酢酸ナトリウム等の塩および塩基存在下、零下10℃から110℃、好ましくは0℃から60℃で、臭化シアンを反応させることにより、窒素原子上にニトリル基を有する一般式(1)で表されるスルホン誘導体を得ることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデケー7-エン(DBU)のような有機塩基を挙げることができる。

## 【0664】[製造方法-16]

## アミドキシム化、カルボキサミド-O-アルキルオキシム化

一般式(1)で表されるスルホン誘導体において、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>A</sup>、T<sup>1</sup>あるいはこれらに置換し得る置換基上に、ニトリル基がある場合、通常用いられる一般的方法によりこれをアミドキシム基、カルボキサミド-O-アルキルオキシム基に変換できる。

【0665】例えば、一般式(1)で表されるスルホン誘導体を、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、トルエン等の非プロトン性溶媒、N、N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシドなどの溶媒又はこれらの混合溶媒中、零下10℃から110℃、好ましくは0℃から60℃で、必要ならば塩基触媒存在下、ヒドロキシルアミンあるいは置換基を有してもよいアルコキシアミンまたはこれらの塩を反応させることにより、アミドキシム基またはカルボキサミド-O-アルキルオキシム基を有する一般式(1)で示されるスルホン誘導体を得ることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデケー7-エン(DB

U)のような有機塩基を挙げることができる。

#### 【0666】【製造法-17】

##### グアニジノ化

一般式(1)で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^A$ 、 $T^1$ あるいはこれらに置換し得る置換基上に、1級あるいは2級アミノ基のある場合、通常用いられる一般的方法によりこれを置換もしくは非置換グアニジノ基に変換できる。

【0667】例えば、1級あるいは2級アミノ基を持つ一般式(1)で表されるスルホニル誘導体をジエチルエーテル等の脂肪族エーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン等の非プロトン性溶媒又はこれらの混合溶媒中、必要ならば塩基触媒存在下、N、N'-ジ第三ブトキシカルボニルチオウレアとN、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドを縮合剤として、零下10℃から140℃で、0.5時間から200時間、好ましくは0℃から80℃で、10時間から96時間反応させた後、通常行われる第三級ブトキシカルボニル基の除去を行い、グアニジノ化合物である一般式(1)で表されるスルホニル誘導体を合成できる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデクー7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができる。

#### 【0668】【製造方法-18】

##### 窒素原子の保護基の除去

一般式(1)で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^A$ 、 $T^1$ あるいはこれらに置換し得る置換基上に、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基のある場合、水、低級アルコールあるいはテトラヒドロフランあるいはこれらの溶媒の混液中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムのような水酸化アルカリ金属を塩基として、0℃から80℃で加水分解し、アミノ体を得ることができる。また、第三級ブトキシカルボニル基もしくはパラメトキシベンジルオキシカルボニル基のようなアシル型保護基の結合する窒素原子は、水、メタノール等のアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒中、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより、0℃から80℃で窒素原子よりアシル型保護基の除去を行い、窒素-水素結合に変換できる。

【0669】また、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ(オルト)ニトロベンジルオキシカルボニル基のようなアリールメトキシカルボニル基の結合する窒素原子は水、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、酢酸、N、N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒またはこれらの混合溶媒中、パラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により、窒素原子よりこれらのアリールメトキシカルボニル基の除去を行い、窒素-水素結合に変換できる。トリメチルシリル基、第三ブチルジメチルシリル基等のシリル系保護基の結合する窒素原子はジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒中、0℃から80℃で塩酸、テトラブチルアンモニウムフルオリド等の弗化水素酸塩を反応させることにより、窒素原子よりシリル基の除去を行い窒素-水素結合に変換できる。ベンジル基の結合する窒素原子では、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸等の溶媒中、0℃から80℃で、パラジウム炭素触媒等を用いる接触還元、あるいは液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元によりベンジル基の除去を行い、窒素-水素結合に変換できる。トリフェニルメチル基の結合する窒素原子では、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸等の溶媒中、0℃から80℃で、パラジウム炭素触媒等を用いる接触還元、あるいは液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元によりトリフェニルメチル基の除去を行い、窒素-水素結合に変換できる。また0℃から80℃で、適当な酸、例えばギ酸、酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより、トリフェニルメチル基の除去を行い、窒素-水素結合に変換できる。

#### 【0670】【製造方法-19】

##### エステル加水分解

一般式(1)で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^A$ 、 $T^1$ あるいはこれらに置換し得る置換基上に、アルコキシカルボニル基のある場合、メチル、エチルエステルなどでは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属などの適当な塩基で加水分解し、カルボン酸に変換できる。また、第三級ブチルエステルではトリフルオロ酢酸あるいは塩酸で処理することにより第三級ブチル基を除去でき、ベンジル基などのアリールメチル基型エステルではパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解によりアリールメチル基を除去してカルボン酸を得ることができる。エステル基のカルボン酸残基への変換はポタシウムトリメチルシリノラートを用いても行える。



【0671】〔製造方法-20〕一般式(I)で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^A$ 、 $T^1$ あるいはこれらに置換し得る置換基上に、アシルオキシ基、アリールメチルオキシ基、シリルエーテル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基がある場合、アルカノイル基およびアロイル基などのアシル基は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属などの適当な塩基で加水分解することにより、あるいはアンモニア、メチルアミンなどの有機塩基を反応させることによって除去することができる。アリールメチル型保護基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができ、第三級ブチルジメチルシリル基などのシリルエーテル基は、テトラブチルアンモニウムフルオリド等の弗化水素酸塩により除去できる。また、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などは酢酸、塩酸などにより除去できる。

【0672】〔製造方法-21〕一般式(I)で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^A$ 、 $T^1$ あるいはこれらに置換し得る置換基上に、アミノ基がある場合、通常用いられるアシルハロゲン化物、カルボン酸の活性化物を用いる方法でアシル化することができる。また、還元アルキル化などの方法によりアルキル化することができる。また、スルホン酸クロリドによりスルホニル化、イソシアナートあるいはカルボン酸より誘導したイソシアナートを反応させることにより、尿素誘導体となる一般式(I)で表されるスルホニル誘導体を製造できる。

【0673】〔製造方法-22〕一般式(I)で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^A$ 、 $T^1$ あるいはこれらに置換し得る置換基上に、カルボキシ基がある場合、カルボキシ基を、通常用いられる活性エステル法、混合酸無水物法などによりカルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基に変換でき、還元により水酸基、アルデヒド基に変換できる。変換された水酸基あるいはアルデヒド基は通常有機化学的方法を適用することでさらにエーテル結合形成、アミノ基への変換、アルキルアミノ基への変換など官能基変換を行うことができる。また、カルボキシ基を直接または通常の方法によりエステルに変換後、あるいは混合酸無水物とした後還元し、アルコールに変換することもできる。

【0674】〔製造方法-23〕

フェノールの形成

一般式(I)で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^A$ 、 $T^1$ あるいはこれらに置換し得る置換基上に、アリール基に置換したメトキシ基のある場合には、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化アルキル系溶媒、トルエン等のベンゼン系溶媒中、零下78℃から110℃で塩化アルミニウム、三臭化磷、三臭化硼素のようなルイス酸、あるいはハロゲ

ン化アルキル系溶媒、あるいはエーテル系溶媒中、零下78℃から110℃でトリメチルシリルにヨージドよりメチル基を除去し、水酸基に変換できる。

【0675】〔製造方法-24〕

ハロゲン原子のアルキニル基への変換

一般式(I)で示される化合物、一般式(VII Ia)で示される化合物、一般式(VII Ia-1b)で示される化合物、(VII Ia-1c)で示される化合物、一般式(VII Ia-2a)で示される化合物、一般式(VII Ia-2b)で示される化合物、一般式(VII Ia-2c)で示される化合物、一般式(VII Ia-2d)で示される化合物、一般式(VII Ia-2e)で示される化合物、一般式(VII Ia-3a)で示される化合物、あるいは一般式(VII Ia-3b)で示される化合物の芳香環に塩素、臭素、沃素が置換している場合、シリルアセチレン化合物と遷移金属触媒存在下反応させることにより、アセチレン基に変換することができる。

【0676】反応は芳香環に塩素、臭素、沃素が置換している一般式(I)で示される化合物、一般式(VII Ia)で示される化合物、一般式(VII Ia-1b)で示される化合物、一般式(VII Ia-1c)で示される化合物、一般式(VII Ia-2a)で示される化合物、一般式(VII Ia-2b)で示される化合物、一般式(VII Ia-2c)で示される化合物、一般式(VII Ia-2d)で示される化合物、一般式(VII Ia-2e)で示される化合物、一般式(VII Ia-3a)で示される化合物、あるいは一般式(VII Ia-3b)で示される化合物とトリメチルシリルアセチレン等のシリルアセチレンを必要ならばトリエチルアミン、ピリジン等の適当な塩基存在下、トルエン等のベンゼン系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系、またはこれらの混合溶媒中、酢酸パラジウム、トリフェニルフォスフィンを用いて、零下20℃から150℃の範囲で0.5から120時間反応させることにより塩素、臭素、沃素をシリルアセチレン基に変換できる。

【0677】得られたシリルアセチレン化合物を、メタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、水、あるいはこれらの混合溶媒中、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基で0℃~80℃で処理することにより、シリル基の除去ができる。

【0678】〔製造方法-25〕

ハロゲン原子のニトリル基への変換

一般式(I)で示される化合物、一般式(VII Ia)で示される化合物、一般式(VII Ia-1b)で示される化合物、一般式(VII Ia-1c)で示される化合物、一般式(VII Ia-2a)で示される化合物、一般式(VII Ia-2b)で示される化合物、一般式

(V I I I a-2 c) で示される化合物、一般式 (V I I I a-2 d) で示される化合物、一般式 (V I I I a-2 e) で示される化合物、一般式 (V I I I a-3 a) で示される化合物、あるいは一般式 (V I I I a-3 b) で示される化合物の芳香環に塩素、臭素、沃素が置換している場合、遷移金属触媒存在下シアン化亜鉛と反応させることにより、ニトリル基に変換することができる。反応は芳香環に塩素、臭素、沃素が置換している一般式 (I) で示される化合物、一般式 (V I I I a) で示される化合物、一般式 (V I I I a-1 b) で示される化合物、一般式 (V I I I a-1 c) で示される化合物、一般式 (V I I I a-2 a) で示される化合物、一般式 (V I I I a-2 b) で示される化合物、一般式 (V I I I a-2 c) で示される化合物、一般式 (V I I I a-2 d) で示される化合物、一般式 (V I I I a-2 e) で示される化合物、一般式 (V I I I a-3 a) で示される化合物、あるいは一般式 (V I I I a-3 b) で示される化合物とシアン化亜鉛を必要ならばトリエチルアミン、ピリジン等の適当な塩基存在下、トルエン等のベンゼン系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系、またはこれらの混合溶媒中、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などの遷移金属触媒を用いて、零下20℃から150℃の範囲で0.5から120時間反応させることにより塩素、臭素、沃素をニトリル基に変換できる。

#### 【0679】〔製造方法-26〕

ハロゲン原子のトリフルオロメチル基への変換

一般式 (I) で示される化合物、一般式 (V I I I a) で示される化合物、一般式 (V I I I a-1 b) で示される化合物、一般式 (V I I I a-1 c) で示される化合物、一般式 (V I I I a-2 a) で示される化合物、一般式 (V I I I a-2 b) で示される化合物、一般式 (V I I I a-2 c) で示される化合物、一般式 (V I I I a-2 d) で示される化合物、一般式 (V I I I a-2 e) で示される化合物、一般式 (V I I I a-3 a) で示される化合物、あるいは一般式 (V I I I a-3 b) で示される化合物で示される化合物に塩素、臭素、沃素が置換している場合、金属触媒存在下トリフルオロメチル化試薬を反応させることにより塩素、臭素、沃素をニトリル基に変換できる。塩素、臭素、沃素が置換している一般式 (I) で示される化合物、一般式 (V I I I a) で示される化合物、一般式 (V I I I a-1 b) で示される化合物、一般式 (V I I I a-1 c) で示される化合物、一般式 (V I I I a-2 a) で示される化合物、一般式 (V I I I a-2 b) で示される化合物、一般式 (V I I I a-2 c) で示される化合物、一般式 (V I I I a-2 d) で示される化合物、一般式 (V I I I a-2 e) で示される化合物、一般式 (V I I I a-3 a) で示される化合物、あるいは一般式 (V

I I I a-3 b) で示される化合物とメチル2, 2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセタートなどのトリフルオロメチル化試薬を沃化銅などの金属触媒存在下、トルエン等のベンゼン系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系、またはこれらの混合溶媒中、0℃から150℃の範囲で0.5から120時間反応させることにより塩素、臭素、沃素をトリフルオロメチル基に変換できる。

#### 10 【0680】〔製造方法-27〕

ニトリル基のテトラゾール基への変換

一般式 (I) で示される化合物にニトリル基が置換している場合、ベンゼン、トルエン等のベンゼン系溶媒中、トリメチルアルミニウムまたはジ-n-ブチルチンオキシドの存在下、一般式 (I) で示される化合物に、アジ化ナトリウムまたはトリメチルシリルアジドを、0℃から170℃で反応させることにより、テトラゾール基を持つ一般式 (I) で示される化合物を得ることができる。

#### 【0681】〔製造方法-28〕

#### 20 アミジノ基のアルコキシカルボニルアミジノ基への変換

一般式 (I) で示される化合物にアミジノ基が存在する場合、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化アルキル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒中、零下78℃から100℃で、クロロ炭酸アルキル等の酸クロリドまたはp-ニトロベンジル炭酸アルキル等の試薬を塩基存在下、反応させることにより、アルコキシカルボニルアミジノ基を持つ、一般式 (I) で示される化合物を得ることができる。

#### 30 【0682】塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはピリジン、2, 6-ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン(DBU)などを挙げるることができる。

【0683】〔製造方法-29〕一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体において、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>A</sup>、T<sup>1</sup>あるいはこれらに置換し得る置換基上に一級あるいは二級アミンのある場合、通常用いられる方法によりヒドロキシ化できる。例えば、一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体を、ベンゼン、トルエン、キシレン等のベンゼン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、あるいはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化アルキル系溶媒中でメタクロロ過安息香酸等の過酸化物を、零下60℃から80℃で、0.5時間から120時間、好ましくは零下20℃から40℃で反応させることで、窒素原子の水酸化されたスルホニル誘導体を得ることができる。

#### 40 【0684】また、例えば、一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体を、ベンゼン、トルエン、キシレン等のベンゼン系溶媒、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、あるいはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化

炭素等のハロゲン化アルキル系溶媒中で、過酸化ベンゾイル等の過酸化物を零下60℃から80℃で、0.5時間から120時間、好ましくは零下20℃から40℃で反応させることで、窒素原子のベンゾイルオキシ化されたスルホニル誘導体を得ることができ、窒素原子のベンゾイルオキシ化されたスルホニル誘導体は、〔製造方法-19〕で述べた方法により加水分解を行って、窒素原子の水酸化されたスルホニル誘導体を得ることができる。

【0685】本発明の一般式(1)で表される化合物(スルホニル誘導体)、その塩およびそれらの溶媒和物は、特異的かつ優れたFXa阻害作用を有し、血液凝固抑制剤、血栓・塞栓の予防および/または治療剤として有用である。

【0686】本発明のスルホニル誘導体は、経口投与でも効果を発揮するため、経口、非経口のいずれでも投与することができる。本発明のスルホニル誘導体の投与量は患者の症状、年齢、体重等により適宜増減してもよい。一般的には経口投与の場合は、成人1人当たり1~1000mg/日、好ましくは5~300mg/日を投与すればよい。投与剤形としては、特に限定されないが、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、懸濁剤、シロップ剤およびドライシロップ剤等を挙げることができる。これらは通常の賦形剤、滑沢剤、結合剤等の添加物と共に、公知の製剤技術により製造できる。

【0687】また、非経口投与の場合、投与剤形としては、特に限定されず、例えば、軟膏剤、硬膏剤、注射剤、坐剤等を挙げることができる。なお、注射剤として投与する場合には、成人1人当たり0.1~100mg/日、好ましくは0.5~30mg/日を皮下、静脈内注入、点滴静脈内注入すればよい。

#### 【0688】

【発明の効果】本発明の一般式(1)で表される化合物(スルホニル誘導体)は優れたFXa阻害作用に基づく抗凝固作用を示す。従って、本発明のスルホニル誘導体は何ら血小板には作用することなく、血栓並びに塞栓によって引き起こされる各種疾病、例えば脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞、体外循環時の血栓形成、採血時の血液凝固などを治療又は予防することができる。

【0689】以下に、本発明のスルホニル誘導体を参考例、実施例および試験例を挙げて、さらに詳細に説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

#### 【0690】

【実施例】以下に、本発明のスルホニル誘導体およびその製造方法を具体的に説明する。なお、本発明のスルホニル誘導体の原料化合物には、新規な化合物も含まれており、これらの化合物およびその製造方法を参考例とし

て説明する。

【0691】なお、化合物の製造にあたり、シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、担体としてメルクシリカゲル60、或いは山善中圧液体クロマトグラフィー用シリカゲルを用いた。

【0692】また、核磁気共鳴スペクトル(NMR)は、テトラメチルシランを内部標準として用いた。

#### 【0693】参考例1

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩およびトリフルオロ酢酸塩 tert-ブチル 1-ピペラジincarボキシレート(856mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.77ml)、6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライド(WO96/10022)(1.20g)を加え、室温で5時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、1規定塩酸で洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さを飽和塩酸エタノール(10ml)に溶解し、減圧下濃縮し、残さを酢酸エチルで洗浄して、標題化合物の塩酸塩(1.62g, quant.)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.1-3.4 (8H, m), 7.75 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.86 (1H, dd, J=8.8, 1.5 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.26-8.32 (2H, m), 8.56 (1H, s), 8.63 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 311 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 313 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S · HCl · 0.1H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 48.17; H, 4.68; Cl, 20.31; N, 8.03; S, 9.19.

分析値: C, 47.91; H, 4.68; Cl, 20.41; N, 7.80; S, 9.21.

また、飽和塩酸エタノールのかわりに、トリフルオロ酢酸で処理して、トリフルオロ酢酸塩を得た。

元素分析: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S · CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Hとして

計算値: C, 45.24; H, 3.80; Cl, 8.35; F, 13.42; N, 6.59; S, 7.55.

分析値: C, 44.84; H, 3.80; Cl, 8.27; F, 13.72; N, 6.29; S, 7.50.

#### 【0694】参考例2

1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジン 塩酸塩

参考例1と同様の反応により、tert-ブチル 1-ピペラジincarボキシレート、(E)-4-クロロスチリルスルホニルクロライド(WO96/10022)を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.20 (4H, br s), 3.33-3.38 (4H, m), 7.47 (2H, s), 7.53 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$  として

計算値: C, 44.59; H, 4.99; Cl, 21.94; N, 8.67; S, 9.92.

分析値: C, 44.42; H, 4.78; Cl, 21.83; N, 8.68; S, 9.87.

#### 【0695】参考例3

4-tert-ブトキシカルボニル-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン

氷冷下、1-tert-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニルピペラジン (517mg)、6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライド (WO96/10022) (588mg) をジクロロメタン (18ml) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (0.59ml) を加え、室温で63時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) にて精製し、標題化合物 (688mg, 71%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.05 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.38 (9H, s), 2.80-4.70 (9H, m), 7.55 (1H, dd,  $J=8.6, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=8.6, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.85-7.90 (3H, m), 8.33 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  483 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 485 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【0696】参考例4

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン 塩酸塩

室温でホモピペラジン (5g) をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解し、2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル (12.3g) をゆっくり加え3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10~20%メタノール-ジクロロメタン) にて精製して、エタノール性1規定塩酸を加えて、溶媒を溜去してエーテルを加えて固化させ、粉末 (7.46g) を得た。これを用いて、参考例1と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.00 (2H, br s), 3.10-3.30 (4H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 7.72 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.22-8.28 (2H, m), 8.56 (1H, s), 9.29 (2H, br

s).

MS (FAB)  $m/z$  325 (M+H)<sup>+</sup>.

元素分析:  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$  として

計算値: C, 49.89; H, 5.02; N, 7.75; Cl, 19.63.

分析値: C, 49.94; H, 5.05; N, 7.47; Cl, 19.65.

#### 【0697】参考例5

(2RS)-2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

(2RS)-6-メトキシカルボニル-2-トルエンスルホニルオキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (2.56g) をジメチルホルムアミド (25ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (0.92g) を加えて、外温約50℃にて14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈後水洗して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをテトラヒドロフラン (35ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (1.82g) を加えて、外温約50℃にて21時間攪拌した。約28%アンモニア水 (15ml) を加えて3時間攪拌後、反応液を減圧濃縮してエーテルで抽出し、希塩酸を加えて酸性として水層を分取した。これに希水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性としてジクロロメタンで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをジクロロメタン (15ml) に溶解し、氷冷下ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.80g) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン5ml) を加えて室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラム (シリカゲル30g, ジクロロメタン~ジクロロメタン: メタノール=50:1) で精製し、n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶して、無色結晶 (1.56g, 71%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.40-1.60 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.90-2.10 (2H, m), 2.50 (1H, dd,  $J=17.1, 10.7\text{ Hz}$ ), 2.70-3.00 (3H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.68 (1H, br), 7.12 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.70-7.80 (2H, m).

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  として

計算値: C, 67.69; H, 7.89; N, 4.39.

分析値: C, 67.78; H, 7.61; N, 4.12.

#### 【0698】参考例6

1-[[ (6RS)-6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-

205

クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン  
(2RS)-2-(N-tert-ブトキシカルボニル  
アミノメチル)-6-メトキシカルボニル-1, 2,  
3, 4-テトラヒドロナフタレン(0.14g)をテト  
ラヒドロフラン(5ml)に溶解し、1規定水酸化ナト  
リウム(0.50ml)を加えて室温にて3日間、外温  
約50℃にて20時間攪拌し、さらに、1規定水酸化ナ  
トリウム(0.40ml)を加えて外温約50℃にて2  
日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、ジクロロメタンと  
希塩酸を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで  
乾燥した後に溶媒を減圧留去した。得られた残さをN,  
N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、1-  
[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピ  
ペラジン 塩酸塩(0.19g)、N-メチルモルホリ  
ン(0.05ml)、1-(3-ジメチルアミノプロピ  
ル-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(86.0m  
g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(71.0m  
g)を加えて室温にて18時間攪拌した。反応液を減圧  
濃縮後、酢酸エチルで希釈して水洗した。無水硫酸ナト  
リウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシ  
リカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン~  
ジクロロメタン:メタノール=100:1)で精製し  
て、無色油状物(0.23g, 86%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.60 (1  
H, m), 1.45 (9H, s), 1.80-2.00  
(2H, m), 2.43 (1H, dd,  $J=16.6$ ,  
10.7 Hz), 2.70-2.90 (3H, m),  
3.00-3.20 (6H, m), 3.50-3.90  
(4H, br), 4.69 (1H, br), 6.90-  
7.10 (3H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=$   
8.8, 2.0 Hz), 7.75 (1H, dd,  $J=$   
8.8, 2.0 Hz), 7.90-8.00 (3H,  
m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  598 [(M+H)<sup>+</sup>, C  
1<sup>35</sup>], 600 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

## 【0699】参考例7

(2RS)-2-(N-tert-ブトキシカルボニル  
アミノメチル)-6-ヒドロキシメチル-1, 2, 3,  
4-テトラヒドロナフタレン

(2RS)-2-(N-tert-ブトキシカルボニル  
アミノメチル)-6-メトキシカルボニル-1, 2,  
3, 4-テトラヒドロナフタレン(0.47g)をジク  
ロロメタン(10ml)に溶解し、外温-78℃にて水  
素化ジイソブチルアルミニウム(0.95Mヘキサン溶  
液, 3.60ml)を滴下して、そのままの温度で90  
分間攪拌した。反応液にメタノールを加えて室温まで昇  
温し、不溶物をセライト濾過により濾去して濾液を減圧  
濃縮した。ジクロロメタンで希釈後、水洗して無水硫酸  
ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さ  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢

206

酸エチル=3:1)で精製して無色結晶(0.31g,  
72%)を得た。一部をヘキサンと酢酸エチルの混合溶  
媒より再結晶して無色結晶を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40-1.60 (1  
H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.70  
(1H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.  
45 (1H, dd,  $J=16.6$ , 10.7 Hz),  
2.70-2.90 (3H, m), 3.10-3.30  
(2H, m), 4.62 (2H, d,  $J=5.9$  H  
z), 4.67 (1H, br), 7.00-7.20  
(3H, m).

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ として

計算値: C, 70.07; H, 8.65; N, 4.8  
1.

分析値: C, 70.21; H, 8.49; N, 4.7  
5.

## 【0700】参考例8

1-[(6RS)-6-(N-tert-ブトキシカ  
ルボニルアミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒド  
ロナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロ  
ロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン  
(2RS)-2-(N-tert-ブトキシカルボニル  
アミノメチル)-6-ヒドロキシメチル-1, 2, 3,  
4-テトラヒドロナフタレン(0.19g)をジクロロ  
メタン(5ml)に溶解し、ピリジニウムクロクロメ  
イト(0.17g)を加えて室温にて2時間攪拌後、反  
応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して無色固体  
(0.16g)を得た。これをジクロロメタン(8m  
l)に溶解し、1-[(6-クロロナフタレン-2-イ  
ル)スルホニル]ピペラジントリフルオロ酢酸塩(0.  
24g)、トリエチルアミン(80.0 $\mu$ l)、水素化  
トリアセトキシホウ素ナトリウム(0.17g)を加え  
てアルゴンガス雰囲気下室温にて16時間攪拌した。反  
応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタ  
ンで希釈して有機層を分取した。硫酸ナトリウムで乾燥  
後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:  
1)で精製して、無色アメ状物(0.33g, 86%)  
を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.50 (1  
H, m), 1.44 (9H, s), 1.80-2.00  
(2H, m), 2.40 (1H, m), 2.51 (4  
H, br), 2.60-2.90 (3H, m), 3.0  
9 (6H, br), 3.39 (2H, s), 4.67  
(1H, br), 6.90-7.00 (3H, m),  
7.56 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.77 (1  
H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.80-8.00 (3  
H, m), 8.28 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  584 [(M+H)<sup>+</sup>, C

1<sup>35</sup>], 586 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

【0701】参考例9

(2RS)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

(2RS)-2-ヒドロキシメチル-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

(1.71g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、氷冷下イミダゾール(0.81g)、tert-ブチルジメチルシリルクロライド(1.81g)を加えて室温にて14時間攪拌した。反応液にメタノールを加えたのち、減圧濃縮して酢酸エチルで希釈した。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1)で精製して、薄黄色固体(2.20g, 85%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.06 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.40-1.60 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.53 (1H, dd, J=17.1, 10.3 Hz), 2.80-3.00 (3H, m), 3.58 (2H, d, J=5.9 Hz), 3.89 (3H, s), 7.14 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.70-7.80 (2H, m).

MS (FAB) m/z 335 (M+H)<sup>+</sup>.

【0702】参考例10

(2RS)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-6-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

参考例7と同様に、(2RS)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.07 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.30-1.50 (1H, m), 1.50-1.60 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.48 (1H, m), 2.70-2.90 (3H, m), 3.58 (2H, m), 4.62 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.09 (3H, m).

MS (FAB) m/z 307 (M+H)<sup>+</sup>.

【0703】参考例11

(2RS)-6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

(2RS)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-6-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン(1.00g)をジクロロメタン(10ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.5

ml)を加えて氷冷した。メタンスルホニルクロライド(0.39g)のジクロロメタン溶液(ジクロロメタン1ml)を加え、室温にて9時間攪拌し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをうい、参考例5と同様に、標題化合物(1.10g, 83%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.06 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.40-1.60 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.90-2.00 (2H, m), 2.45 (1H, m), 2.70-2.90 (3H, m), 3.57 (2H, m), 4.24 (2H, m), 4.76 (1H, br), 7.00-7.10 (3H, m).

MS (FAB) m/z 406 (M+H)<sup>+</sup>.

【0704】参考例12

(2RS)-6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

(2RS)-6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン(1.09g)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0Mテトラヒドロフラン溶液、4.0ml)を加えて室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、ジクロロメタンで希釈して水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1~2:1)で精製し、無色固体(0.77g, 98%)を得た。一部をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶して、無色結晶を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40-1.60 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.90-2.10 (2H, m), 2.48 (1H, dd, J=16.6, 10.7 Hz), 2.70-3.00 (3H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 4.24 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.78 (1H, br), 7.00-7.10 (3H, m).

元素分析: C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>として

計算値: C, 70.07; H, 8.65; N, 4.81.

分析値: C, 70.02; H, 8.61; N, 4.46.

【0705】参考例13

1-[[(2RS)-6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

(2RS)-6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-ヒドロキシメチル-1, 2, 3,

4-テトラヒドロナフタレン (0.17 g) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、N-メチルモルホリン N-オキシド (0.13 g)、モレキュラー シーズ 4A (活性化粉末, 0.18 g) を加え、氷冷下四酸化ルテニウム テトラプロピルアンモニウム塩 (10 mg) を加えて室温にて1時間攪拌した。反応液にエーテルを加えて不溶物をセライト濾過により除去し、濾液を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製してアルデヒド体を得、これを用いて、参考例8と同様の反応により、

標題化合物 (0.14 g, 41%) を得た。  
 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.40 (1 H, m), 1.44 (9H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 2.20-2.40 (3H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.60-2.80 (3H, m), 3.11 (4H, m), 4.20 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 4.79 (1H, br), 6.94 (3H, m), 7.57 (1H, dd,  $J=8.8, 1.5$  Hz), 7.79 (1H, dd,  $J=8.8, 1.5$  Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.31 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  584 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 586 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【0706】参考例14

1- [[ (2RS)-6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] カルボニル]-4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン (2RS)-6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (0.21 g) を四塩化炭素 (2 ml)、アセトニトリル (2 ml)、水 (3 ml) に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム (0.48 g)、ルテニウム トリクロライド 水和物 (4 mg) を加えて、90分間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さにエーテルを加えて、不溶物を濾去し、濾液を減圧留去した。得られたカルボン酸体を用いて、参考例12と同様の反応により、標題化合物 (0.11 g, 25%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 1.70-2.00 (2H, m), 2.60-2.90 (4H, m), 2.95 (1H, m), 3.11 (4H, m), 3.64 (2H, m), 3.76 (2H, m), 4.22 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 4.82 (1H, br), 6.90-7.10 (3H, m), 7.59 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.31 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  597 (M<sup>+</sup>C<sup>135</sup>), 599

(M<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>).

#### 【0707】参考例15

2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-7-メトキシカルボニルナフタレン

参考例11と同様の反応により、2-ヒドロキシメチル-7-メトキシカルボニルナフタレン (1.01 g) 原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 3.98 (3H, s), 4.50 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 4.99 (1H, br), 7.53 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.80-7.90 (3H, m), 8.04 (1H, dd,  $J=8.3, 1.0$  Hz), 8.57 (1H, s).

元素分析: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>として

計算値: C, 68.55; H, 6.71; N, 4.44.

分析値: C, 68.54; H, 6.70; N, 4.46.

#### 【0708】参考例16

1- [[7-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ナフタレン-2-イル] カルボニル]-4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例6と同様に、2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-7-メトキシカルボニルナフタレンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (9H, s), 3.12 (4H, br), 3.50-4.00 (4H, br), 4.45 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 5.01 (1H, br), 7.34 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.50-7.60 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.70-7.80 (4H, m), 7.90-8.00 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  594 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 596 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【0709】参考例17

1- [[7-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ナフタレン-2-イル] メチル]-4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-7-メトキシカルボニルナフタレンを原料として、参考例7、参考例13と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.50-2.70 (4H, m), 3.10 (4H, br), 3.61 (2H, s), 4.44 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 4.92 (1H, br), 7.30-7.40 (2H, m), 7.50-7.70 (3H,

211

m), 7.70-7.90 (3H, m), 7.90-8.00 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB) m/z 580 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 582 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

## 【0710】参考例18

2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-メトキシカルボニルナフタレン

2, 6-ナフタレンジカルボン酸ジメチル (2.00 g) をテトラヒドロフラン (40 ml) とメタノール (8 ml) の混合溶媒に懸濁させ、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (0.98 g) を加えて室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加えて減圧濃縮し、酢酸エチルと希塩酸を加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲル (13 g) に吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製して無色結晶 (1.23 g, 70%) を得、参考例11と同様の反応により、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (9H, s), 3.98 (3H, s), 4.50 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.99 (1H, br), 7.47 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.75 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.06 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.58 (1H, s).

元素分析: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>として

計算値: C, 68.55; H, 6.71; N, 4.44.

分析値: C, 68.93; H, 6.70; N, 4.29.

## 【0711】参考例19

5-ベンズイミダゾールカルボン酸メチル 塩酸塩  
氷冷下、メタノール (50 ml) に塩化チオニル (2.30 ml) を滴下したのち5-ベンズイミダゾールカルボン酸 (5.00 g) を加え、5時間加熱還流した。反応液を減圧留去して得られた残さをエーテル中にて粉砕して濾取し、無色結晶 (6.36 g, 97%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.93 (3H, s), 7.96 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.12 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.40 (1H, s), 9.66 (1H, s).

元素分析: C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HClとして

計算値: C, 50.84; H, 4.27; N, 13.17; Cl, 16.67.

分析値: C, 50.64; H, 4.22; N, 13.12; Cl, 16.59.

## 【0712】参考例20

N-トリフェニルメチル-5-ベンズイミダゾールカルボン酸メチル

5-ベンズイミダゾールカルボン酸メチル 塩酸塩

212

(1.00 g) をジクロロメタン (15 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (1.50 ml)、塩化トリフェニルメチル (1.50 g) を加えて室温にて3時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製して黄色固体として標題化合物 (2.10 g, quant.) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75 (2H, s), 3.89 (1H, s), 6.49 (1/3H, d, J=8.8 Hz), 7.1-7.4 (16H, m), 7.61 (1/3H, dd, J=8.8, 1.5 Hz), 7.78 (2/3H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (2/3H, dd, J=8.8, 1.5 Hz), 7.96 (1/3H, s), 8.02 (2/3H, s).

MS (FAB) m/z 419 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0713】参考例21

チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 ナトリウム塩

チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸エチル (J. Heterocyclic Chem., 27, 563, 1990) (0.61 g) をテトラヒドロフラン (12 ml) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加えて室温にて30分間攪拌したのち、不溶物を濾取した。精製は行わず、このまま次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.95 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.57 (1H, d, J=5.9 Hz), 9.27 (1H, s).

## 30 【0714】参考例22

1-[ (5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) メチル ] -4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル ] ピペラジン

参考例8と同様の反応により、5-tert-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (WO94/21599)、1-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル ] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (9H, s), 2.53-2.62 (4H, m), 2.72 (2H, br s), 3.10 (4H, br s), 3.59 (2H, s), 3.66 (2H, br s), 4.38 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=8.8, 2.0 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.8, 2.0 Hz), 7.87-7.94 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB) m/z 562 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 564 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].



## 【0715】参考例23

3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)プロピオン酸

氷冷下テトラヒドロフラン(10ml)に水素化ナトリウム(油性約60%, 126mg)を加え5分間攪拌したのち、ジエチルホスホ酢酸エチル(0.42ml)を滴下して氷冷下30分間攪拌した。5-tert-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン(WO94/21599)(360mg)のテトラヒドロフラン溶液(テトラヒドロフラン10ml)を滴下し、氷冷下1時間攪拌後、反応液を減圧濃縮して酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、黄色油状物(515mg, quant.)を得た。この油状物(1.38g, 4.09mmol)をメタノール(40ml)に溶解させ、10%パラジウム炭素(0.20g)を加えて1時間常圧下接触還元を行い、触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮して淡黄色油状物(1.41g, quant.)を得た。

【0716】この油状物(1.38g, 4.07mmol)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解させ、エタノール(10ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(8ml)を加えて30分間加熱還流した。反応液に1規定塩酸と酢酸エチルを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して標題化合物(1.28g, quant.)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1.48 (9H, s), 2.70 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.76 (2H, br s), 3.09 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.70 (2H, s), 4.40 (2H, s), 6.51 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  311  $M^+$ .

## 【0717】参考例24

(E)-3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)アクリル酸

参考例23に示した反応において、接触還元を実施せずに加水分解反応を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1.49 (9H, s), 2.85 (2H, br s), 3.73 (2H, br s), 4.47 (2H, s), 6.12 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, s), 7.77 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ).

MS (FD)  $m/z$  309  $M^+$ .

## 【0718】参考例25

1-[(E)-3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)プロピオン酸(445mg)をテトラヒドロ

フラン(10ml)に溶解させ、-20℃でN-メチルモルホリン(170 $\mu$ l)、クロロギ酸イソブチル(210 $\mu$ l)を順次滴下した。-20℃で10分間攪拌したのち、ジクロロメタン(10ml)に予め溶解させた1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩(607mg)を加えた。-20℃で10分間攪拌したのち反応液を室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮したのち、残さをジクロロエタンに溶解させ、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標題化合物(625mg, 72%)を得た。

参考例6と同様の反応により、(E)-3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)アクリル酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1.47 (9H, s), 2.80 (2H, br s), 3.12 (4H, t,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 3.46-3.86 (6H, m), 4.41 (2H, s), 6.39 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 6.83 (1H, s), 7.55-7.78 (3H, m), 7.89-7.92 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  601 ( $M^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ), 603 ( $M^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ).

## 【0719】参考例26

1-[(3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)プロピオン酸(445mg)をテトラヒドロ

フラン(10ml)に溶解させ、-20℃でN-メチルモルホリン(170 $\mu$ l)、クロロギ酸イソブチル(210 $\mu$ l)を順次滴下した。-20℃で10分間攪拌したのち、ジクロロメタン(10ml)に予め溶解させた1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩(607mg)を加えた。-20℃で10分間攪拌したのち反応液を室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮したのち、残さをジクロロエタンに溶解させ、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標題化合物(625mg, 72%)を得た。

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩(607mg)を加えた。-20℃で10分間攪拌したのち反応液を室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮したのち、残さをジクロロエタンに溶解させ、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標題化合物(625mg, 72%)を得た。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1.47 (9H, s), 2.53 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.68 (2H, br s), 2.99-3.10 (6H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 3.64 (2H, br s), 3.72-3.77 (2H, m), 4.34 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.59 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.88-7.94 (3H, m), 8.30 (1H, s).

215

MS (FAB)  $m/z$  604 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 606 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

## 【0720】参考例27

3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) プロパナール

参考例102で得られた 3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) プロピオン酸エチル (1.68g) をジクロロメタン (100ml) に溶解させ、-78℃で10分攪拌したのち、水素化ジソブチルアルミニウム (0.98Mヘキサン溶液, 7.50ml) をゆっくり滴下した。-78℃で10分攪拌したのち、メタノール (50ml) を加え室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し残さにジクロロメタンと飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライト濾過した。濾液から有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) により精製し、標題化合物 (935mg, 55%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (9H, s), 2.76 (2H, br s), 2.81 (2H, t, J=7.3Hz), 3.09 (2H, t, J=7.3Hz), 3.69 (2H, br s), 4.39 (2H, s), 6.49 (1H, s), 9.81 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  295M<sup>+</sup>.

## 【0721】参考例28

1-[3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) プロピル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例8と同様の反応により、3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) プロパナール、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (9H, s), 1.69-1.79 (2H, m), 2.36 (2H, t, J=7.3Hz), 2.49-2.54 (4H, m), 2.65-2.75 (4H, m), 3.10 (4H, br s), 3.67 (2H, br s), 4.37 (2H, s), 6.39 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.88-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  589 (M<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>), 591 (M<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>).

## 【0722】参考例29

216

2-アミノメチル-5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン

5-tert-ブトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (WO94/21599) (2.10g) をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解させ、トリフェニルホスフィン (2.66g)、フタルイミド

(1.15g) を加えたのちアゾジカルボン酸ジエチル (1.28ml) を滴下し、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、無色固体を得た。このものをエタノール (40ml) に溶解させ、ヒドラジン水和物 (0.39ml) を加え5時間加熱還流させた。析出した固体を濾去したのち、濾液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン~ジクロロメタン:メタノール=25:1) により精製し、標題化合物 (448mg, 21%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.42 (9H, s), 2.72 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.32 (2H, s), 6.64 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  268M<sup>+</sup>.

## 【0723】参考例30

1-[N-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) メチル] カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

5-tert-ブトキシカルボニル-2-アミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (150mg) をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解し、氷冷下、カルボニルジイミダゾール (136mg) を加え室温で1時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さをトルエン (50ml) に溶解させた。氷冷下でトリエチルアミン (0.23ml)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩 (356mg) を加えて室温で1晩攪拌させた。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1~1:1) で精製し、標題化合物 (303mg, 89%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46 (9H, s), 2.70 (2H, br s), 3.07 (4H, t, J=4.9Hz), 3.48 (4H, t, J=4.9Hz), 3.66 (2H, br s), 4.36 (2H, br s), 4.39 (2H, d, J=5.4Hz), 4.69 (1H, t, J=5.4Hz), 6.58 (1

217

H, s), 7.58 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.87-7.93 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FD) m/z 604 (M<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>), 606 (M<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>).

## 【0724】参考例31

1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例6と同様に、5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸(WO94/21599)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (9H, s), 2.79 (2H, br s), 3.12 (4H, t, J=4.9 Hz), 3.68 (2H, br s), 3.84 (4H, t, J=4.9 Hz), 4.42 (2H, br s), 6.91 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.90-7.97 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FD) m/z 575 (M<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>), 577 (M<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>).

## 【0725】参考例32

1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン

参考例6と同様に、5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸(WO94/21599)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-エトキシカルボニルピペラジン(WO96/10022)を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 2.35-2.46 (1H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 2.80 (2H, br s), 3.15-3.20 (1H, m), 3.69 (2H, br s), 3.75-3.85 (1H, m), 4.12 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.20-4.36 (2H, m), 4.39-4.48 (3H, m), 6.96 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.88-7.94 (3H, m), 8.32 (1H, s).

218

MS (FAB) m/z 648 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 650 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 【0726】参考例33

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-シアノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩(195mg)、トリエチルアミン(0.2ml)、酢酸ナトリウム(118mg)をエタノールに懸濁させ、臭化シアン(114mg)を加えて室温で2時間攪拌させた。反応液を減圧濃縮して得られた残さにジクロロメタンを加えて水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:1)により精製し、標題化合物(51mg, 28%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.93-2.98 (2H, m), 3.11-3.14 (4H, m), 3.49-3.55 (2H, m), 3.81-3.84 (4H, m), 4.29 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.90-7.94 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z 501 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 503 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 【0727】参考例34

1-[N-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸(WO94/21599)(283mg)をベンゼン(10ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.14ml)、アジ化ジフェニルホスホリル(0.21mg)を加え2時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却したのち、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩(347mg)、トリエチルアミン(0.28ml)を加え一晩加熱還流させた。反応液を室温まで冷却したのち、ジクロロメタンおよび3規定水酸化ナトリウム水溶液を加え有機層を抽出した。抽出した有機層を0.5規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄したのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1~2:1)により精製し、標題化合物(284mg, 48%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 2.65 (2H, br s), 3.10 (4H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.57 (4H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.64 (2H, br s), 4.27 (2H, s), 6.15 (1H, br s), 7.58 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.87-7.93 (3H, m), 8.28 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  591 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{13}^{\text{H}}^{\text{N}}$ ], 593 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{13}^{\text{H}}^{\text{N}}$ ].

#### 【0728】参考例35

1-[N-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)-N-メチルカルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[N-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (147 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解させ、60%油性水素化ナトリウム (22 mg) を加えて室温で30分撹拌した。反応液にヨウ化メチル (0.023 ml) を加えて室温で90分撹拌後、反応液を減圧濃縮して得られた残さに酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) により精製し、標題化合物 (43 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.63 (2H, br s), 3.01 (4H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.13 (3H, s), 3.40 (4H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.67 (2H, br s), 4.31 (2H, s), 6.21 (1H, br s), 7.58 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.88-7.95 (3H, m), 8.27 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  605 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{13}^{\text{H}}^{\text{N}}$ ], 607 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{13}^{\text{H}}^{\text{N}}$ ].

#### 【0729】参考例36

1-[(6-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例6と同様に、6-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 (WO94/21599)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩を原料として、標題化合物を

得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.84 (2H, br s), 3.19 (4H, br s), 3.72 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.87 (2H, br s), 4.54 (2H, s), 4.63 (2H, br s), 7.57 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.87-7.94 (3H, m), 8.30 (1H, s).

10 MS (FAB)  $m/z$  577 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{13}^{\text{H}}^{\text{N}}$ ], 579 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{13}^{\text{H}}^{\text{N}}$ ].

#### 【0730】参考例37

1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン

5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 (WO94/21599) (742 mg)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-エトキシカルボニルピペラジン 塩酸塩 (WO96/10022) (1.00 g)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ピロリジノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェイト (PyBOP:登録商標) (1.50 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.40 ml) を加え室温で一晩撹拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加えて水、飽和食塩水で洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) により精製し、標題化合物 (505 mg, 30%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24-1.37 (3H, m), 1.47 (9H, s), 2.45-2.60 (1H, m), 2.62-2.71 (1H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 3.65-3.94 (3H, m), 4.19-4.31 (2H, m), 4.45-4.72 (4H, m), 5.35 (1/2H, br s), 5.71-5.77 (1/2H, m), 6.72 (1H, br s), 7.58 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.88-7.92 (3H, m), 8.33 (1H, s).

40 MS (FAB)  $m/z$  649 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{13}^{\text{H}}^{\text{N}}$ ], 651 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}_{13}^{\text{H}}^{\text{N}}$ ].

#### 【0731】参考例38

1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-カルバモイル-4-

〔(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル〕ピペラジン

1-〔(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン-2-イル)カルボニル〕-4-〔(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル〕-2-エトキシカルボニルピペラジン (487 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、メタノール (5 ml)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加えて室温で4時間攪拌した。1 規定塩酸を加えて、pH 1~2 に調製したのち、酢酸エチルを加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧留去して得られた残さをテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、-20℃でN-メチルモルホリン (0.09 ml)、クロロギ酸イソブチル (0.11 ml) を滴下した。-20℃で10分間攪拌したのち、アンモニア-ジクロロメタン溶液 (0.50 ml) を加えた。-20℃で10分間攪拌したのち、エタノール性1 規定塩酸 (10 ml) を加えて反応液を室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮したのち、残さをジクロロエタンに溶解して1 規定塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン~ジクロロメタン:メタノール=100:1) により精製し、標題化合物 (317 mg, 68%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.41 (9H, s), 2.39-2.86 (4H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.25-4.34 (1H, m), 4.36-4.34 (1/2H, m), 4.62 (2H, br s), 4.97 (1/2H, br s), 5.44-5.52 (1/2H, m), 6.19 (1/2H, br s), 7.30-7.39 (1H, m), 7.63-7.85 (3H, m), 8.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.20-8.29 (2H, m), 8.48 (1H, s).

MS (FAB) m/z 620 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 622 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【0732】参考例39

1-〔(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン-2-イル)カルボニル〕-4-〔(E)-4-クロロスチリルスルホニル〕ピペラジン

参考例6と同様に、5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599)、1-〔(E)-4-クロロスチリルスルホニル〕ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (9H, s), 2.87 (2H, br s), 3.31 (4H, m), 3.75 (2H, br s), 3.90 (2H, br

s), 4.57 (2H, br s), 4.68 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.28-7.35 (5H, m).

MS (FAB) m/z 553 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 555 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【0733】参考例40

(3S)-3-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン

参考例5と同様の反応により、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-メタンスルホニルオキシピロリジン (1.50 g) を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46 (9H, s), 1.98-2.11 (2H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.26-3.60 (4H, m).

MS (FAB) m/z 187 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0734】参考例41

(3S)-3-〔(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド〕ピロリジン トリフルオロ酢酸塩

参考例1と同様の反応により、(3S)-3-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.69-1.80 (1H, m), 1.88-1.99 (1H, m), 2.95-3.28 (4H, m), 3.75-3.84 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.91 (1H, m), 8.10-8.30 (4H, m), 8.53 (1H, s), 8.91 (1H, br s), 9.06 (1H, br s).

#### 【0735】参考例42

(3S)-1-〔(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔3, 2-c〕ピリジン-2-イル)メチル〕-3-〔(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド〕ピロリジン

参考例8と同様の反応により、5-tert-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔3, 2-c〕ピリジン (WO 94/21599)、(3S)-3-〔(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド〕ピロリジン トリフルオロ酢酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (9H, s), 1.52-1.63 (1H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.19-2.27 (1H, m), 2.35-2.54 (2H, m), 2.73-2.85 (3H, m), 3.59 (1H, d, J=13.9 Hz), 3.66 (1H, d, J=13.9 Hz), 3.70 (2H, br s), 3.88-3.95 (1H, m), 4.39 (2H, s), 4.99 (1/2H, s), 5.02 (1/2H, s), 6.49 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz)

z), 7.82-7.90 (4H, m), 8.40 (1H, s).

MS (FD) m/z 561 (M<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>), 563 (M<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>).

【0736】参考例43

(3S)-1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジン  
参考例6と同様に、5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸(WO94/21599)、(3S)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジン トリフルオロ酢酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (9H, s), 1.80-2.08 (2H, m), 2.75 (2H, br s), 3.48-3.87 (6H, m), 3.88-4.05 (1H, m), 4.37 (2H, br s), 6.09 (1H, br s), 7.05-7.15 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J=8.8, 1.5 Hz), 7.79-7.91 (4H, m), 8.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z 576 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 578 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0737】参考例44

(3S)-3-アミノ-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピロリジン

(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-メタンスルホニルオキシピロリジンをトリフルオロ酢酸に溶解したのち減圧下濃縮し、ジエチルエーテルを加えて上澄を除去した。得られた残さを用いて参考例1と同様の反応によりスルホンアミド体の粗生成物を得、参考例5と同様に、アジド化、還元反応により、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.38-1.53 (3H, m), 1.72-1.83 (1H, m), 2.81-2.89 (1H, m), 3.20-3.39 (4H, m), 7.69 (1H, dd, J=8.8, 1.9 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.12 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.21 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.39 (1H, s).

MS (FAB) m/z 311 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 313 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0738】参考例45

(3S)-3-[[ (5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)メチル]アミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピ

ロリジン

参考例8と同様の反応により、5-tert-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン(WO94/21599)、(3S)-3-アミノ-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (9H, s), 1.60-1.69 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.72 (2H, br s), 3.11 (1H, dd, J=10.3, 4.4 Hz), 3.30-3.46 (4H, m), 3.68 (2H, br s), 3.72 (2H, s), 4.36 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.86-7.91 (4H, m), 8.36 (1H, s).

MS (FD) m/z 561 (M<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>), 563 (M<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>).

【0739】参考例46

(3S)-3-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピロリジン

参考例6と同様に、5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸(WO94/21599)、(3S)-3-アミノ-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (9H, s), 1.90-2.00 (1H, m), 2.11-2.22 (1H, m), 2.80 (2H, br s), 3.32-3.42 (1H, m), 3.44-3.57 (3H, m), 3.71 (2H, br s), 4.38 (2H, d, J=1.5 Hz), 4.40-4.49 (1H, m), 5.80-5.87 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J=8.8, 1.5 Hz), 7.83-7.89 (3H, m), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.37 (1H, s).

MS (FD) m/z 576 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 578 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0740】参考例47

1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン

参考例6と同様に、5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]

225

ピリジン-2-カルボン酸 (WO94/21599)、  
1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニ  
ル]ホモピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物  
を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s),  
2.01 (2H, br s), 2.78 (2H, br  
s), 3.37-3.54 (4H, m), 3.68 (2  
H, br s), 3.78 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ),  
3.86 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.3  
9 (2H, s), 6.88 (1H, br s), 7.5  
5 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.75  
-7.80 (1H, m), 7.83-7.90 (3H,  
m), 8.33 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  589 ( $M^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ), 591  
( $M^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ).

#### 【0741】参考例48

4-ベンジルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニ  
ルピペリジン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン  
(7.00g)をジクロロメタン(500ml)に溶解  
させ、ベンジルアミン(4.03ml)、水素化トリア  
セトキシホウ素ナトリウム(11.91g)を加えて室  
温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さを酢酸エ  
チルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナト  
リウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残さを  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸  
エチル=1:1)により精製し、標題化合物(7.46  
g, 76%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24-1.37 (2  
H, m), 1.45 (9H, s), 1.80-1.9  
0 (2H, m), 2.62-2.70 (1H, m),  
2.75-2.85 (1H, m), 2.98-3.07  
(1H, m), 3.78-3.90 (3H, m), 3.  
95-4.10 (1H, m), 7.21-7.34 (5  
H, m).

MS (FD)  $m/z$  290  $M^+$

#### 【0742】参考例49

4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリ  
ジン 酢酸塩

4-ベンジルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニ  
ルピペリジン(4.04g)をメタノール(2ml)、  
酢酸(30ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(約  
50%水分含有、3.06g)を加え中圧(3気圧)に  
て接触還元を一晩行った。触媒を濾去後、濾液を減圧留  
去し、得られた残さを酢酸エチル中固化し、標題化合物  
(2.23g, 57%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.10-1.23  
(2H, m), 1.39 (9H, s), 1.69-1.  
77 (2H, m), 1.80 (3H, s), 2.50  
(2H, s), 2.67-2.88 (2H, m), 3.

226

80-3.90 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  201 ( $M+H$ ) $^+$

元素分析:  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ として

計算値: C, 53.16; H, 9.37; N, 10.3  
3.

分析値: C, 53.51; H, 9.10; N, 9.9  
3.

#### 【0743】参考例50

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンア  
ミド]ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

参考例1と同様に、4-アミノ-1-tert-ブトキ  
シカルボニルピペリジン 酢酸塩、6-クロロ-2-ナ  
フチルスルホニルクロライドを原料として、標題化合物  
を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.47-1.60  
(2H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 2.  
81-2.95 (2H, m), 3.10-3.20 (2  
H, m), 3.29-3.40 (1H, m), 7.70  
(1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.91  
(1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.11-  
8.15 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.3  
1 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 8.55  
(1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  325 [ $(M+H)^+$ , C  
 $^{135}$ ], 327 [ $(M+H)^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

#### 【0744】参考例51

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニ  
ル]-4-[(6-シアノベンゾフラン-2-イル)カ  
ルボニル]ピペラジン

参考例6と同様の反応により、6-シアノベンゾフラン  
-2-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2  
-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料とし  
て、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.21 (4H, s),  
3.95 (4H, s), 7.32 (1H, d,  $J=1.  
0\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.3, 1.0  
\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ),  
7.72 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.7  
7 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.81  
(1H, s), 7.88-7.95 (3H, m), 8.  
32 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  480 [ $(M+H)^+$ , C  
 $^{135}$ ], 482 [ $(M+H)^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

#### 【0745】参考例52

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニ  
ル]-4-[(5-シアノベンゾチエン-2-イル)カ  
ルボニル]ピペラジン

参考例6と同様の反応により、5-シアノベンゾチエン  
-2-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2  
-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料とし

て、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.18 (4H, s), 3.89 (4H, s), 7.43 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.73-7.80 (2H, m), 7.85-7.95 (4H, m), 8.10 (1H, s), 8.32 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  496 [(M+H) $^+$ , C $_{13}^{\text{H}}$ ], 498 [(M+H) $^+$ , C $_{13}^{\text{H}}$ ].

【0746】参考例53

6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン

3-メトキシフェニルアミン (75.0 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、氷冷下で酸 (60 ml)、無水酢酸 (108 ml) を加えて室温で一晩攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをベンゼン (200 ml) に溶解し、氷冷下でオキシ塩化リン (140 ml) を滴下した。70℃で15分間攪拌後、氷を加えたのちに2規定塩酸を加えて氷冷下1時間攪拌した。水層を分取して炭酸カリウムを加え中和し、ジクロロメタンで抽出したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン~ジクロロメタン:メタノール=100:1) により精製し、標題化合物 (13.5 g, 17%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.72 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.72 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.83 (3H, s), 6.68 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 6.79 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  162 (M+H) $^+$ .

【0747】参考例54

6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン (10.4 g) をメタノール (100 ml) に溶解し、水 (10 ml) を加えたのち、水素化ホウ素ナトリウム (6.10 g) を加えて室温にて15分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをジクロロメタンに溶解し、水洗後、分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン~ジクロロメタン:メタノール=100:15) により精製し、標題化合物 (7.95 g, 76%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.79 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.12 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.76 (3H, s), 3.96 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.70 (1H, dd,  $J=$

8.3, 2.4 Hz), 6.92 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  164 (M+H) $^+$ .

【0748】参考例55

6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 塩酸塩

6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (7.75 g) をジメチルスルフィド (20 ml) に溶解し、氷冷下で塩化アルミニウム (19.0 g) を加えて室温で3時間攪拌した。ジクロロメタンと希塩酸を加えて水層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて弱アルカリ性としてジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残さを飽和塩酸エタノール (100 ml) に溶解後、溶媒を減圧留去して得られた残さに酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取して標題化合物 (7.91 g, 90%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.06 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.43 (2H, m), 4.25 (2H, s), 6.76 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 6.83 (1H, dd,  $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 9.71 (3H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  150 (M+H) $^+$ .

【0749】参考例56

2-tert-ブトキシカルボニル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 塩酸塩 (7.87 g) をメタノール (100 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (4.67 ml)、ジ-tert-ブチル ジカーボネート (13.95 g) を加えて室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残さに酢酸エチルを加え、1規定塩酸で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1~3:1) により精製し、標題化合物 (9.96 g, 94%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.75 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.61 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.48 (2H, s), 6.25 (1H, br s), 6.64 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 6.70 (1H, br s), 6.93 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).

【0750】参考例57

2-tert-ブトキシカルボニル-6-トリフルオロメタンスルホンオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

2-tert-ブトキシカルボニル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (9.96



g) をピリジン (100ml) に溶解させ、氷冷下で無水トリフルオロスルホン酸 (8.10ml) を滴下して室温で10分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1~6:1) で精製し、標題化合物 (13.47g, 88%) を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.87 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.66 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.59 (2H, s), 7.06 (1H, br s), 7.08 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$  として

計算値: C, 47.24; H, 4.76; F, 14.94; N, 3.67; S, 8.41.

分析値: C, 47.34; H, 4.72; F, 15.25; N, 3.42; S, 8.65.

#### 【0751】参考例58

2-tert-ブトキシカルボニル-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

2-tert-ブトキシカルボニル-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (1.34g) をメタノール (50ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.73ml)、酢酸パラジウム (II) (40mg)、1, 3-(ジフェニルホスフィノ) プロパン (145mg) を加え、一酸化炭素気流下、70℃で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=15:1) により精製し、標題化合物 (665mg, 65%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 2.88 (2H, m), 3.66 (2H, br s), 3.91 (3H, s), 4.62 (2H, s), 7.17 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 7.84 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ).

#### 【0752】参考例59

1-[ (2-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) カルボニル] -4- [ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例6と同様に、2-tert-ブトキシカルボニル-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、1-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 2.76 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.09 (4H, br), 3.60 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.77 (4H, br), 4.52 (2H, s), 7.12-7.25 (3H, m), 7.59 (1H, dd,

$J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.88-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  570 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 572 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【0753】参考例60

(3RS)-3-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン

氷冷下、3-アミノピロリジン (0.54g) をメタノール (30ml) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (720 $\mu$ l)、2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル (0.84g) を加え、徐々に室温まで昇温し1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン~5%メタノール-ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (0.59g, 94%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 2.0-2.3 (2H, m), 3.1-4.0 (5H, m).

#### 【0754】参考例61

(3RS)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニアミド] ピロリジン

参考例1と同様に、(3RS)-3-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (9H, s), 1.60-2.10 (2H, m), 3.00-3.50 (4H, m), 3.88 (1H, br), 4.96 (1H, br), 7.50-7.60 (1H, m), 7.80-7.90 (4H, m), 8.43 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  411 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 413 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【0755】参考例62

1, 4-ジベンジル-2-メトキシカルボニルメチルピペラジン

N, N'-ジベンジルエチレンジアミン (12ml) およびトリエチルアミン (12ml) をトルエン (250ml) に溶解し、氷冷下3-ブロモクロトン酸メチル (7.0ml) を滴下し、室温で24時間攪拌した。さらにトリエチルアミン (2.0ml) を加えて室温で71時間攪拌後、不溶物を濾去し、濾液を減圧留去した。得られた残渣に10%塩酸 (300ml) を加え、析出物を濾去した。濾液に酢酸エチルを加えて水層を分取し、炭酸カリウムを加えてアルカリ性にした。これに酢酸エチルを加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水炭酸カリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製し、標題化合物 (1

0.7 g, 62%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.30–2.70 (8 H, m), 3.11 (1H, br s), 3.40–3.80 (4H, m), 3.60 (3H, s), 7.20–7.40 (10H, m).

MS (FAB)  $m/z$  339 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0756】参考例63

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-メトキシカルボニルメチルピペラジン 1, 4-ジベンジル-2-メトキシカルボニルメチルピペラジン (2.04 g) を酢酸 (40 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (約50%水分含有, 2.00 g) を加え、室温にて4気圧下4時間接触還元を行なった。触媒を濾去し、濾液を減圧留去して得られた残さにジクロロメタンと飽和炭酸カリウム水溶液を加えて析出してきた不溶物を濾去した後に、有機層を分取した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライド (782 mg) を加えて、0℃で2時間攪拌し、トリエチルアミン (410  $\mu$ l) を加えて0℃でさらに3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン~3%メタノール-ジクロロメタン) で精製して標題化合物 (759 mg, 33%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.71 (1H, br s), 2.15–2.55 (4H, m), 2.90–3.05 (2H, m), 3.15–3.25 (1H, m), 3.60–3.70 (5H, m), 7.55–7.60 (1H, m), 7.75–7.80 (1H, m), 7.85–7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  383 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>], 385 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>].

#### 【0757】参考例64

1-ベンゼンスルホニル-6-クロロインドール 6-クロロインドール (777 mg) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に-78℃にてn-ブチルリチウム (1.61 Mヘキサン溶液, 3.34 ml) を加え、1時間で-40℃まで昇温した。反応液を再び-78℃に冷却し、塩化ベンゼンスルホニル (867  $\mu$ l) を加え、3時間で室温まで昇温した。反応混液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル40 g、ヘキサン:酢酸エチル=5:7) で精製し、得られた白色固体をエタノールから再結晶して白色固体として表記化合物 (826 mg, 55%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.64 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.3,

1.2 Hz), 7.42–7.60 (5H, m), 7.88 (2H, d, J=7.3 Hz), 8.03 (1H, s).

元素分析: C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>Sとして

計算値: C, 57.63; H, 3.45; Cl, 12.15; N, 4.80; S, 10.99.

分析値: C, 57.48; H, 3.75; Cl, 12.34; N, 4.87; S, 10.87.

【0758】参考例64と同様に参考例65~66に示す化合物を合成した。

#### 【0759】参考例65

1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.61 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.26 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 7.45 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.50 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.56 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.86 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=8.3 Hz).

元素分析: C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>Sとして

計算値: C, 57.63; H, 3.45; Cl, 12.15; N, 4.80; S, 10.99.

分析値: C, 57.82; H, 3.58; Cl, 11.91; N, 4.79; S, 10.92.

#### 【0760】参考例66

1-ベンゼンスルホニル-5-プロモインドール

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.60 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.42 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.45 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz).

元素分析: C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub>Sとして

計算値: C, 50.01; H, 3.00; N, 4.17; Br, 23.77; S, 9.54.

分析値: C, 49.96; H, 2.97; N, 4.02; Br, 23.90; S, 9.53.

#### 【0761】参考例67

1-ベンゼンスルホニル-5-トリメチルシリルエチルインドール

1-ベンゼンスルホニル-5-プロモインドール (1.50 g)、トリフェニルホスフィン (351 mg) をテトラヒドロフラン (7.00 ml) に溶解し、室温にてトリエチルアミン (2.00 ml)、N,N-ジメチルホルムアミド (7.00 ml)、トリメチルシリルアセチレン (945  $\mu$ l)、及び酢酸パラジウム (100 mg) を加えて5時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応液に酢酸エチルと水を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られ

233

た残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1～10：1）で精製し、白色固体として標題化合物（935mg, 59%）を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.24 (9H, s), 6.62 (1H, d,  $J=3.9\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, dd,  $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.44 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=3.9\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.85 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  354 ( $M+H^+$ ).

【0762】参考例68

5-クロロ-1-エチルインドール

5-クロロインドール（1.52g）をベンゼン（10ml）に溶解し、50%水酸化ナトリウム水溶液（10ml）、テトラブチルアンモニウム ブロミド（161mg）、プロモエタン（1.64g）を加えて室温で40時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水とジクロロメタンを加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：20）で精製し、標題化合物（1.68g, 93%）を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.16 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.43 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$  179 ( $M^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ), 181 ( $M^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ).

【0763】参考例69

塩化 1-ベンゼンスルホニル-6-クロロインドール-2-スルホニル

1-ベンゼンスルホニル-6-クロロインドール（777mg）のエーテル（12ml）溶液に $-78^\circ\text{C}$ にて *tert*-ブチルリチウム（1.56Mペンタン溶液, 1.78ml）を滴下後、30分で $0^\circ\text{C}$ まで昇温した。1時間攪拌後、反応混液を再び $-78^\circ\text{C}$ に冷却して亜硫酸ガスを導入し、1時間で室温まで昇温後、1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、ヘキサンを加えて再び減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、 $0^\circ\text{C}$ にて *N*-クロロスクシンイミド（390mg）を加え、1時間で室温まで昇温して30分間攪拌した。反応液にジクロロメタンと水を加え、有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をメタノールから再結晶し、白色固体として表記化合物（857mg, 79%）を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (1H, dd,  $J$

234

$=8.3, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.48-7.67 (4H, m), 7.68 (1H, s), 8.08 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, s).

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}_2$ として

計算値: C, 43.09; H, 2.32; Cl, 18.17; N, 3.59; S, 16.43.

分析値: C, 43.32; H, 2.67; Cl, 18.25; N, 3.64; S, 16.22.

【0764】参考例69と同様に参考例70～77に示す化合物を合成した。

【0765】参考例70

塩化 1-ベンゼンスルホニル-2-スルホニル

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.45-7.53 (2H, m), 7.57-7.67 (2H, m), 7.69 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, s), 8.08 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

MS (EI)  $m/z$  355  $M^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}_2$ として

計算値: C, 47.26; H, 2.83; Cl, 9.96; N, 3.94; S, 18.02.

分析値: C, 47.33; H, 3.08; Cl, 10.04; N, 3.98; S, 18.18.

【0766】参考例71

塩化 1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-2-スルホニル

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.54 (2H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=9.3, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, s), 7.67 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.06 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ).

MS (EI)  $m/z$  291 ( $M^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ), 293 ( $M^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}_2$ として

計算値: C, 43.09; H, 2.32; Cl, 18.27; N, 3.59; S, 16.43.

分析値: C, 42.98; H, 2.51; Cl, 18.36; N, 3.59; S, 16.47.

【0767】参考例72

塩化 5-クロロ-1-エチルインドール-2-スルホニル

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.59 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, s), 7.39 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ).

235

MS (EI)  $m/z$  277 ( $M^+$ ,  $C^{135}$ ), 279 ( $M^+$ ,  $C^{137}$ ).

## 【0768】参考例73

塩化 1-ベンゼンスルホニル-5-トリメチルシリルエチルインドール-2-スルホニル

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  0.26 (9H, s), 7.48 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 6.61 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.65 (1H, s), 7.69 (1H, dd,  $J=8.8, 1.5$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8.04 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J=8.8$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  452 [ $(M+H)^+$ ,  $C^{135}$ ], 454 [ $(M+H)^+$ ,  $C^{137}$ ].

## 【0769】参考例74

塩化 5-クロロベンゾ [b] フラン-2-スルホニル

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.57 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.59 (1H, s), 7.61 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J=2.0$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  250 ( $M^+$ ,  $C^{135}$ ), 252 ( $M^+$ ,  $C^{137}$ ).

元素分析:  $C_8H_4Cl_2O_3S$  として

計算値: C, 38.27; H, 1.61; Cl, 28.24; S, 12.77.

分析値: C, 38.33; H, 1.71; Cl, 28.16; S, 12.57.

## 【0770】参考例75

塩化 6-クロロベンゾ [b] フラン-2-スルホニル

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.43 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.62 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J=8.8$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  250 ( $M^+$ ,  $C^{135}$ ), 252 ( $M^+$ ,  $C^{137}$ ).

元素分析:  $C_8H_4Cl_2O_3S$  として

計算値: C, 38.27; H, 1.61; Cl, 28.24; S, 12.77.

分析値: C, 38.31; H, 1.60; Cl, 28.34; S, 12.60.

## 【0771】参考例76

塩化 5-クロロベンゾ [b] チエン-2-スルホニル

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.57 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.08 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  266 ( $M^+$ ,  $C^{135}$ ), 268 ( $M^+$ ,  $C^{137}$ ).

## 【0772】参考例77

塩化 6-クロロベンゾ [b] チエン-2-スルホニル

236

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.51 (1H, dd,  $J=8.3, 1.5$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.92 (1H, s), 8.11 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  266 [ $(M+H)^+$ ,  $C^{135}$ ], 268 [ $(M+H)^+$ ,  $C^{137}$ ].

## 【0773】参考例78

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

塩化 1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-2-スルホニル (4.41 g) のジクロロメタン溶液 (75 ml) に、氷冷下 tert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート (2.21 g)、トリエチルアミン (1.65 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応終了後、水とジクロロメタンを加え、有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

20

(酢酸エチル:ヘキサン=1:20) で精製し、標題化合物 (3.63 g, 60%) を無色結晶として得た。  
 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 3.35-3.42 (4H, br), 3.50-3.55 (4H, br), 7.40-7.48 (4H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 8.23 (1H, d,  $J=8.8$  Hz).

【0774】参考例78と同様に参考例79~82に示す化合物を合成した。

## 【0775】参考例79

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(1-ベンゼンスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 3.34-3.44 (4H, br), 3.48-3.56 (4H, br), 7.33 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.36-7.45 (2H, m), 7.47-7.61 (4H, m), 8.04 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J=8.8$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  505  $M^+$ .

40

## 【0776】参考例80

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロ-1-エチルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.41 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.43 (9H, s), 3.16-3.23 (4H, m), 3.48-3.55 (4H, m), 4.45 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 7.03 (1H, s), 7.32-7.34 (2H, m), 7.66 (1H, d,  $J=2.0$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  427 ( $M^+$ ,  $C^{135}$ ), 429

(M<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>).

【0777】参考例81

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (9H, s), 1.98-2.17 (2H, m), 3.42-3.57 (8H, m), 7.28 (1H, s), 7.41-7.46 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 8.05 (2H, d, J=7.3 Hz), 8.20 (1H, d, J=9.3 Hz).

MS (FAB) m/z 554 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 556 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0778】参考例82

cis-1-[(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3,5-ジメチルピペラジン

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.07 (6H, d, J=6.4 Hz), 2.45-2.55 (2H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.75-3.80 (2H, m), 7.35-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=9.3 Hz)

MS (FAB) m/z 468 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 470 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0779】参考例83

3-エトキシカルボニル-1-[(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

tert-ブチル 1-(3-エトキシカルボニル)ピペラジンカルボキシレート (3.97 g) に飽和塩酸エタノール溶液を加えて30分間攪拌した。溶媒を減圧留去後、ジクロロメタン (200 ml) に懸濁させ、塩化

1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-2-スルホニル (6.00 g) とトリエチルアミン (6.40 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。水とジクロロメタンを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:ジクロロメタン=1:20) で精製し、標題化合物 (4.44 g, 56%) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (3H, t, J=6.8 Hz), 2.87-2.95 (1H, m), 3.11-3.28 (3H, m), 3.57-3.66 (2H, m), 3.91-3.98 (1H, m), 4.17 (2H, q, J=6.8 Hz), 7.38-7.48 (4H, m), 7.55-7.59 (2H, m), 8.03 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.21 (1H, d, J=9.3 Hz).

MS (EI) m/z 511 (M<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>), 513

(M<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>)<sup>+</sup>.

【0780】参考例84

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (4.84 g) に、0.5 N 水酸化ナトリウムメタノール溶液 (20 ml) を加え室温で1時間攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水とジクロロメタンを加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:ジクロロメタン=1:20) で精製し、標題化合物 (3.33 g, 93%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (9H, s), 3.05-3.14 (4H, m), 3.48-3.57 (4H, m), 6.96 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.78 (1H, br).

MS (FAB) m/z 400 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 402 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0781】参考例85

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-メトキシカルボニルピペラジン

参考例84と同様に標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.70-2.82 (1H, m), 2.84-2.97 (2H, m), 3.06-3.16 (1H, m), 3.37-3.46 (1H, m), 3.61 (1H, dd, J=8.3, 3.4 Hz), 3.69-3.80 (1H, m), 3.75 (3H, s), 6.98 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=8.8, 2.0 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (1H, s), 8.80 (1H, s).

MS (EI) m/z 357 (M<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>), 359 (M<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>)<sup>+</sup>.

【0782】参考例86

3-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-メトキシカルボニルピペラジン (480 mg) をテトラヒドロフラン (25 ml) に溶解し、0.2 N 水酸化ナトリウムメタノール溶液 (7 ml)、水 (2 ml) を加えて室温で1時間攪拌した後に、溶媒を減圧留去した。得られた黄色アモルファス (520 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (60 ml) に溶解し、室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1

8. 1 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(334 mg)、メチルアミン塩酸塩(90.5 mg)およびN-メチルモルホリン(271 mg)を加えて室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、水と酢酸エチルを加えて有機層を分取したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:50)で精製して、標題化合物(140 mg, 29%)を褐色非晶質固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.39-2.52 (2H, m), 2.64 (3H, d,  $J=3.9$  Hz), 2.18-2.30 (1H, m), 2.94-3.00 (1H, m), 3.20-3.37 (2H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 6.90-6.95 (1H, br), 7.22-7.27 (1H, br), 7.44-7.49 (1H, m), 7.66-7.78 (2H, m), 8.04-8.17 (3H, m), 12.24 (1H, m).

【0783】参考例87

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン(3.63 g)をメタノール(100 ml)に溶解し、氷冷下0.2 N水酸化ナトリウムメタノール溶液(100 ml)を加え室温で12時間攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水とジクロロメタンを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して析出した固体をろ取し、飽和塩酸エタノールに溶解して30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、減圧乾燥することにより、標題化合物(1.25 g, 54%)を無色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.25-3.43 (8H, br), 7.46 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=8.8$ ), 7.93 (1H, s), 9.33 (1H, br), 12.70 (1H, br).

MS (EI)  $m/z$  298 ( $M^+$ ,  $C^{135}$ ), 300 ( $M^+$ ,  $C^{137}$ ).

元素分析:  $C_{12}H_{14}ClN_3O_2S \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$  として

計算値: C, 41.75; H, 4.67; Cl, 20.54; N, 12.17; S, 9.29.

分析値: C, 41.78; H, 4.98; Cl, 20.40; N, 11.88; S, 9.34.

【0784】参考例88

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロ-1-メチルインドール-2-イル)スルホニル]ピ

ペラジン

水素化ナトリウム(油性約60%, 50.3 mg)を石油エーテルで2回洗浄し、テトラヒドロフラン(10 ml)に懸濁させ、氷冷下1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン(457 mg)のテトラヒドロフラン溶液(テトラヒドロフラン 10 ml)を加えて30分間攪拌した。氷冷下、ヨードメタン(179 mg)を加えた後、室温に昇温して85時間攪拌した。水とジエチルエーテルを加えて有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:50)で精製し、標題化合物(270 mg, 57%)を無色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.42 (9H, s), 3.14-3.21 (4H, m), 3.48-3.55 (4H, m), 3.96 (3H, s), 7.06 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.36 (1H, dd,  $J=9.3, 2.0$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=2.0$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  413 [( $M+H$ ) $^+$ ,  $C^{135}$ ], 415 [( $M+H$ ) $^+$ ,  $C^{137}$ ].

【0785】参考例89

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロ-1-エトキシカルボニルメチルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例88と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.43 (9H, s), 3.10-3.19 (4H, m), 3.45-3.53 (4H, m), 4.22 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 5.15 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.26 (1H, s), 7.36 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=2.0$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  485 [( $M+H$ ) $^+$ ,  $C^{135}$ ], 487 [( $M+H$ ) $^+$ ,  $C^{137}$ ].

【0786】参考例90

6-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾール

氷冷下、二塩化二硫黄(25.0 ml)にp-クロロアニリン(5.70 g)の酢酸溶液(酢酸 7 ml)を30分間で滴下した後、室温で3時間、約80℃で3時間攪拌した。反応液にベンゼン(50 ml)を加えて緑色結晶を濾取し、ベンゼンで洗浄した。このものを氷水(500 ml)に溶解させ1時間攪拌した後、6 N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、さらに炭酸水素ナトリウム(6 g)を加えて100℃で1時間攪拌した。反応液に活性炭を加えてセライト濾過し、濾液に二硫化炭素(2.70 ml)を加えて約50℃で昇温し、5時間攪拌した。室温まで冷却した後、1 N塩酸で酸性にし

て析出した無色粉末を濾取、乾燥して標題化合物 (1.30 g, 14%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.28 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  202 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 204 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClINS}_2$  として

計算値: C, 41.68; H, 2.00; Cl, 17.58; N, 6.94; S, 31.80.

分析値: C, 41.64; H, 2.13; Cl, 17.83; N, 6.94; S, 31.70.

#### 【0787】参考例91

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロベンゾチアゾール-2-イル)スルフェニル]ピペラジン

室温でtert-ブチル 1-ピペラジincarボキシレート (5.58 g)、5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾール (1.21 g) および水酸化ナトリウム (0.48 g) を水 (25 ml) に溶解させ、よう素 (1.53 g) およびよう化カリウム (1.65 g) を含む水溶液 (25 ml) をゆっくり滴下した。析出してきた無色結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥して標題化合物 (1.1 g, 48%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 3.24 (4H, br s), 3.58 (4H, br s), 7.26 (1H, m), 7.70 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  386 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 388 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

#### 【0788】参考例92

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)スルフェニル]ピペラジン

参考例91と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 3.24 (4H, br s), 3.58 (4H, br s), 7.37 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  386 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 388 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

#### 【0789】参考例93

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロベンゾチアゾール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

室温で 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロベンゾチアゾール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (1.10 g)、炭酸カリウム (1.

30 g) をエタノール (30 ml) と水 (10 ml) の混合溶媒に懸濁させ、0℃で3-クロロ過安息香酸

(2.11 g) のエタノール (25 ml) を滴下後、室温まで昇温し24時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウムと酢酸エチルを加えて有機層を分取後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン~2%メタノール-ジクロロメタン) で精製して標題化合物 (293 mg, 25%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 3.35-3.43 (4H, m), 3.51-3.58 (4H, m), 7.55 (1H, dd,  $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  418 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 420 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

#### 【0790】参考例94

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例93と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 3.35-3.43 (4H, m), 3.50-3.58 (4H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  418 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 420 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

#### 【0791】参考例95

1-[(5-クロロベンゾチアゾール-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

室温で1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロベンゾチアゾール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (293 mg) をジクロロメタン (10 ml) に懸濁させ、飽和塩酸エタノール (10 ml) を加えて30分間攪拌し、溶媒を減圧留去した。酢酸エチルを加えて無色粉末を濾取し、標題化合物 (165 mg, 66%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.23 (4H, br s), 3.56 (4H, br s), 7.78 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.39-8.43 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  318 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 320 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

【0792】参考例95と同様に参考例96~100に示す化合物を合成した。

#### 【0793】参考例96

1-[(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.21-3.27

243

(4H, m), 3.52-3.57 (4H, m), 7.79 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.53 (1H, d, J=2.0Hz).

MS (FAB) m/z 318 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 320 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> · 1.05HCl · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 36.19; H, 3.88; Cl, 19.91; N, 11.51; S, 17.57.

分析値: C, 36.19; H, 4.10; Cl, 20.08; N, 11.50; S, 17.19.

#### 【0794】参考例97

1-[(5-クロロベンゾ [b] フラン-2-イル) スルホニル] ピペラジン塩酸塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.20 (4H, br), 3.45 (4H, br), 7.62 (1H, d, J=8.8Hz), 7.76 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=8.8Hz), 7.96 (1H, s), 9.41 (1H, br).

MS (FAB) m/z 301 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 303 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S · HCl · 0.1H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 42.51; H, 4.22; Cl, 20.91; N, 8.26; S, 9.46.

分析値: C, 42.38; H, 4.33; Cl, 20.92; N, 8.18; S, 9.58.

#### 【0795】参考例98

1-[(6-クロロベンゾ [b] フラン-2-イル) スルホニル] ピペラジン塩酸塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.20 (4H, t, J=4.9Hz), 3.42 (4H, t, J=4.9Hz), 7.51 (1H, d, J=7.8Hz), 7.82 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=7.8Hz), 9.18 (1H, br).

MS (FAB) m/z 301 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 303 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S · HCl · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 41.63; H, 4.37; Cl, 20.48; N, 8.09; S, 9.26.

分析値: C, 41.54; H, 4.32; Cl, 20.49; N, 7.90; S, 9.07.

#### 【0796】参考例99

1-[(5-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン塩酸塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.20-3.50 (8H, m), 7.64 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 8.12 (1H, s), 8.20 (1

244

H, s), 8.23 (1H, d, J=8.8Hz), 9.22 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 317 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 319 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> · HCl · 1.6H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 37.72; H, 4.54; Cl, 18.56; N, 7.33; S, 16.78.

分析値: C, 37.56; H, 4.67; Cl, 18.72; N, 7.17; S, 16.56.

#### 【0797】参考例100

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン塩酸塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.20-3.38 (8H, m), 7.59 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 8.10 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=8.8Hz), 9.29 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 317 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 319 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> · HClとして

計算値: C, 40.80; H, 3.99; Cl, 20.07; N, 7.93; S, 18.15.

分析値: C, 40.64; H, 4.04; Cl, 20.06; N, 7.90; S, 17.91.

#### 【0798】参考例101

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2-エトキシカルボニルピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3-[エトキシカルボニル] ピペラジン 塩酸塩 (WO96/10022) (43.0g) をメタノール (1000ml) に溶解し、トリエチルアミン (17.1ml)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (27.0g) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残さに酢酸エチルを加え、1N塩酸で洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= 8:1) で精製し、標題化合物 (46.0g, 93%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24-1.32 (3H, m), 1.33-1.50 (9H, m), 2.37 (1H, m), 2.54 (1H, d, J=10.7Hz), 3.15-3.41 (1H, m), 3.68-4.08 (2H, m), 4.10-4.39 (3H, m), 4.62 (1/2H, br s), 4.82 (1/2H, br s), 7.58 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.87-7.94 (3H, m),



245

8.31 (1H, d, J=2.0 Hz).

MS (FAB) m/z 483 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 485 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClNO<sub>6</sub>Sとして

計算値: C, 54.71; H, 5.63; Cl, 7.34; N, 5.80; S, 6.64.

分析値: C, 54.89; H, 5.42; Cl, 7.15; N, 5.76; S, 6.24.

【0799】参考例102

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-カルボン酸

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン(23.0g)をテトラヒドロフラン(40ml)に溶解し、エタノール(40ml)、3N水酸化ナトリウム水溶液(30ml)を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して析出した固体をろ取し、標題化合物(23.8g, quant.)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.41 (1H, m), 2.59 (1H, m), 3.15-3.38 (1H, m), 3.70-4.08 (2H, m), 4.20-4.39 (1H, m), 4.72 (1/2H, br s), 4.91 (1/2H, br s), 7.58 (1H, dd, J=8.8, J=2.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J=8.8, J=2.0 Hz), 7.87-7.95 (3H, m), 8.34 (1H, s).

MS (FAB) m/z 455 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 457 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].元素分析: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClNO<sub>6</sub>Sとして

計算値: C, 52.80; H, 5.10; Cl, 7.79; N, 6.16; S, 7.05.

分析値: C, 52.62; H, 5.00; Cl, 7.75; N, 6.22; S, 6.83.

【0800】参考例103

1-tert-ブトキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[メトキシカルボニルメチル]ピペラジンを原料とし、参考例101、参考例102と同様に、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.38 (9H, s), 2.32 (1H, dt, J=12.2, 3.4 Hz), 2.48 (1H, dd, J=12.2, 3.4 Hz), 2.61 (1H, dd, J=15.6, 5.9 Hz), 2.86 (1H, dd, J=15.6, 8.3 Hz),

246

3.13 (1H, s), 3.68 (3H, s), 3.74-4.08 (3H, m), 7.58 (1H, d, J=8.8, 2.0 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.8, 2.0 Hz), 7.89-7.94 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB) m/z 469 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 471 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Sとして

計算値: C, 54.71; H, 5.63; Cl, 7.34; N, 5.80; S, 6.64.

分析値: C, 54.74; H, 5.69; Cl, 7.34; N, 5.84; S, 6.62.

【0801】参考例104

5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン5-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン(WO94/21599)(21.0g)を無水テトラヒドロフラン(500ml)に溶解し、氷冷下でリチウムアルミニウムヒトリドのテトラヒドロフラン溶液(1.0M, 200ml)を加えて室温で2時間攪拌させた。反応液に水(7ml)をゆっくり加え、反応を停止させたのち1N水酸化カリウム水溶液(7ml)、無水硫酸マグネシウムを順次加えた。不溶物を濾去したのち、ろ液を減圧濃縮して得られた残さを減圧蒸留(1.5mmHg、沸点82-85℃)により精製し、標題化合物(6.10g, 40%)を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.52 (3H, s), 2.83 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.98 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.70 (2H, s), 3.87 (2H, br s), 8.63 (1H, s).

MS (FAB) m/z 155 [(M+H)<sup>+</sup>].

【0802】参考例105

5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン(6.43g)を無水テトラヒドロフラン(200ml)に溶解し、外温-78℃にてn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(1.47M, 34.00ml)を滴下してそのままの温度で40分間攪拌後、炭酸ガスを1時間吹き込んだ。室温まで昇温させ、反応液を減圧濃縮し標題化合物(9.42g, quant.)を淡褐色泡状固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.37 (3H, s), 2.64-2.77 (4H, m), 3.54 (2H, s).

MS (FAB) m/z 199 (M+H)<sup>+</sup>.

【0803】参考例106

N-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-3-イル]カルボニル]グリシ

247

ン エチル エステル トリフルオロ酢酸塩  
1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-カルボン酸を原料とし、参考例6と同様の反応によりアミド結合を形成後、トリフルオロ酢酸を用いて保護基を除去して標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.20 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.47-2.82 (2H, m), 3.14-3.28 (1H, m), 3.30-3.39 (1H, m), 3.72-3.79 (1H, m), 3.95, (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.08-4.18 (3H, m), 4.20 (1H, dd,  $J=11.2, 3.4\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, s), 9.29 (1H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  440 [(M+H) $^+$ , C $^{13}$ ], 442 [(M+H) $^+$ , C $^{13}$ ].

## 【0804】参考例107

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[[ (モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン 塩酸塩

1-tert-ブトキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンとモルホリンを原料として、参考例6と同様の反応によりアミド結合を形成後、参考例1と同様に保護基を除去して標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.65-2.91 (4H, m), 3.10-3.22 (1H, m), 3.30-3.82 (12H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.22-8.31 (2H, m), 8.55 (1H, s), 9.18 (1H, br s), 9.32 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  438 [(M+H) $^+$ , C $^{13}$ ], 440 [(M+H) $^+$ , C $^{13}$ ].

## 【0805】参考例108

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[N-(モルホリン-4-イル)カルバモイル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

参考例106と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  at 100°C)  $\delta$  2.59-3.97 (13H, m), 4.00-4.12 (1H, m), 4.38-4.50 (1H, m), 7.68 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, s),

248

8.22 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.48 (1H, s), 9.18 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  439 [(M+H) $^+$ , C $^{13}$ ], 441 [(M+H) $^+$ , C $^{13}$ ].

## 【0806】参考例109

N-[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-3-イル]カルボニル]ヒドラジノ酢酸 エチル エステル 塩酸塩

参考例106と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.20-1.24 (3H, m), 2.55-2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (1H, m), 3.30-3.38 (1H, m), 3.53-3.87 (3H, m), 3.94-4.19 (3H, m), 4.27 (1/2H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 4.54-4.63 (1/2H, m), 4.95 (1H, br s), 7.75 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.84-7.95 (1H, m), 8.19-8.32 (3H, m), 8.56 (1H, s), 8.80-9.00 (1H, m), 9.78-10.20 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  455 [(M+H) $^+$ , C $^{13}$ ], 457 [(M+H) $^+$ , C $^{13}$ ].

## 【0807】参考例110

4-(アミノアセチル)モルホリン 塩酸塩

N-tert-ブトキシカルボニルグリシン (2.00 g)、モルホリン (1.00 ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (1.74 g)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (2.84 g)をN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml)に溶解させ、室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧濃縮後、ジクロロメタンで希釈して水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=100:1)で精製して無色泡状物質を得た。このものをジクロロメタン (2 ml)に溶解させ、飽和塩酸エタノール (10 ml)を加えて室温で5分攪拌させた。反応液を減圧乾固させて標題化合物 (1.80 g, quant.)を淡黄色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.39 (2H, t,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.48 (2H, t,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.52-3.63 (4H, m), 3.77-3.90 (2H, m), 8.32 (3H, br s). MS (FAB)  $m/z$  145 (M+H) $^+$ .

## 【0808】参考例111

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[N-[[ (モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]カルバモイル]ピペラジン 塩酸塩参考例106と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.67 (1H, d,

$J=11.2\text{ Hz}$ ), 2.79 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 3.09-3.18 (1H, m), 3.17-3.30 (1H, m), 3.42 (1H, d,  $J=13.2\text{ Hz}$ ), 3.45-3.74 (8H, m), 3.82 (1H, d,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 4.10-4.30 (4H, m), 7.86 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.40 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.93 (1H, br s), 9.12 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 10.03 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  481 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub><sup>35</sup>], 483 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub><sup>37</sup>].

【0809】参考例112

1-ベンジル-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン

tert-ブチル-1-ピペラジincarボキシレート (2.50g) をアセトニトリル (80ml) に溶解し、氷冷下臭化ベンジル (1.59ml) 及びトリエチルアミン (1.87ml) を滴下し、室温にて90分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、蒸留水、ジクロロメタンを加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:20~1:5) で精製し、標題化合物 (3.12g, 84%) を無色粉末として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 3.42 (4H, t,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 3.51 (2H, s), 7.25-7.29 (1H, m), 7.30-7.33 (4H, m).

MS (EI)  $m/z$  276M<sup>+</sup>.

【0810】参考例113

1-ベンジルピペラジン 塩酸塩

1-ベンジル-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン (3.12g) に飽和塩酸エタノールを加え、室温で90分間攪拌し、溶媒を減圧留去及び乾燥して標題化合物 (2.73g, 97%) を白色粉末として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.05-3.67 (9H, m), 4.38 (2H, br), 7.35-7.70 (5H, m), 9.61 (1H, br). MS (EI)  $m/z$  176M<sup>+</sup>.

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·0.2H<sub>2</sub>Oとして計算値: C, 52.27; H, 7.34; Cl, 28.05; N, 11.27.

分析値: C, 52.04; H, 7.36; Cl, 27.89; N, 11.24.

【0811】参考例114

1-ベンジル-4-スルファモイルピペラジン

クロロスルホニルイソシアナート (0.35ml) をジクロロメタン (5ml) に溶解し、氷冷下tert-ブタノール (0.21ml) を滴下し、30分間攪拌した。これを、氷冷下1-ベンジルピペラジン 2塩酸塩 (0.25g) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 20ml) に滴下したのち、トリエチルアミン (0.28ml) を加えて氷冷下30分間攪拌し、更に室温で1時間攪拌した。蒸留水、ジクロロメタンを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:ジクロロメタン=1:50~1:25) で精製し、1-ベンジルー [4-(N-tert-ブトキシカルボニル) スルファモイル] ピペラジンを無色粉末として得た。これに飽和塩酸エタノールを加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧留去した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加え、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題化合物 (0.26g, quant.) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.58 (4H, t,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 3.22 (4H, t,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 3.56 (2H, s), 4.33 (2H, br), 7.27-7.36 (5H, m).

MS (EI)  $m/z$  255M<sup>+</sup>.

【0812】参考例115

3,4-ビス (プロモメチル) -1-クロロベンゼン 1-クロロ-3,4-ジメチルベンゼン (20.0ml) をアセトニトリル (500ml) に溶解し、N-ブロモスクシンイミド (53.0g) とアゾイソブチロニトリル (1.20g) を加え、1時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残さにジクロロメタンを加え、析出物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) に付し、標題化合物 (41.5g, 93%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.59 (2H, s), 4.61 (2H, s), 7.27-7.36 (3H, m).

MS (EI)  $m/z$  295M<sup>+</sup>.

【0813】参考例116

1-ベンジルー 4-[(5-クロロイソインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン  
1-ベンジルー 4-スルファモイルピペラジン (251mg) をエタノール (5ml) に溶解し、3,4-ビス (プロモメチル) -1-クロロベンゼン (293mg) と炭酸カリウム (204mg) を加え、3時間半加熱還流した。冷却後、析出物を濾去し、濾液を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン~エタノール:ジクロロメタン=1:100) で精製し、標題化合物 (222mg, 58%)

を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.37–2.58 (4 H, m), 3.24–3.41 (4 H, m), 3.53 (2 H, s), 4.64 (4 H, m), 7.13–7.34 (8 H, m).

MS (FAB)  $m/z$  392 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 394 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0814】参考例117

1-[(5-クロロイソインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-ベンジル-4-[(5-クロロイソインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (222 mg) の1、2-ジクロロエタン溶液 (20 ml) に、氷冷下クロロギ酸 1-クロロエチル (81 mg) を加えて15分間攪拌し、更に1時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残さに乾燥メタノールを加え、11時間加熱還流した。冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エタノール:ジクロロメタン=1:50~1:10) で精製し、標題化合物 (120 mg, 70%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.96 (4 H, t, J=4.4 Hz), 3.09–3.22 (1 H, br), 3.30 (4 H, t, J=4.4 Hz), 4.65 (4 H, m), 7.14–7.35 (3 H, m).

MS (FAB)  $m/z$  302 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 304 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0815】参考例118

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[(N-メチル)カルバモイル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-カルボン酸を参考例6と同様の反応によりメチルアミンと反応させアミド結合を形成後、トリフルオロ酢酸を用いて保護基を除去して標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.54–2.65 (2 H, m), 2.67 (3 H, d, J=3.9 Hz), 3.12–3.22 (1 H, m), 3.33 (1 H, d, J=13.2 Hz), 3.70 (1 H, d, J=12.2 Hz), 4.04 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (1 H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.87 (1 H, d, J=8.8 Hz), 8.20 (1 H, d, J=8.8 Hz), 8.27 (1 H, s), 8.29 (1 H, d, J=8.8 Hz), 8.58 (1 H, s), 8.70 (1 H, d, J=4.4 Hz), 9.06 (1 H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  440 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 442 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0816】参考例118と同様に参考例119~参考例124の化合物を合成した。

【0817】参考例119

4-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-3-イル]カルボニル]モルホリン トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.49–2.58 (1 H, m), 2.64–2.75 (1 H, m), 3.09–3.81 (11 H, m), 3.93 (1 H, d, J=12.2 Hz), 4.76 (1 H, dd, J=10.7, 2.4 Hz), 7.75 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1 H, d, J=8.8 Hz), 8.21 (1 H, d, J=8.8 Hz), 8.27 (1 H, s), 8.29 (1 H, d, J=8.8 Hz), 8.58 (1 H, s), 9.15 (1 H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  440 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 442 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0818】参考例120

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[(N-tert-ブトキシ)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.58–2.70 (2 H, m), 3.14–3.23 (1 H, m), 3.30–3.40 (1 H, m), 3.64 (1 H, d, J=12.2 Hz), 3.97 (1 H, d, J=12.2 Hz), 4.05 (1 H, dd, J=10.2, 3.4 Hz), 7.74 (1 H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.87 (1 H, d, J=8.8 Hz), 8.21 (1 H, d, J=8.8 Hz), 8.27 (1 H, d, J=2.0 Hz), 8.29 (1 H, d, J=8.8 Hz), 8.57 (1 H, s), 11.24 (1 H, s). MS (FAB)  $m/z$  426 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 428 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0819】参考例121

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[(N-イソプロピル)カルバモイル]ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.05–1.18 (6 H, m), 2.60–2.77 (2 H, m), 3.08–3.16 (1 H, m), 3.30–3.41 (1 H, m), 3.67 (1 H, d, J=12.2 Hz), 3.80–3.90 (1 H, m), 4.99 (2 H, d, J=7.8 Hz), 7.74 (1 H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.87 (1 H, dd, J=8.8, 1.5 Hz), 8.22 (1 H, d, J=8.8 Hz), 8.28 (1 H, s), 8.31 (1 H, d, J=8.8 Hz), 8.58 (1 H, s), 8.74 (1 H, d, J=7.3 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  396 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 398 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0820】参考例122

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]

253

ル] -3- [[ (ピペリジン-1-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.45-1.90 (8H, m), 2.78 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 3.08-3.20 (1H, m), 3.20-3.60 (7H, m), 3.68-3.92 (3H, m), 7.58 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.85-7.98 (3H, m), 8.31 (1H, s), 9.09 (1H, br s), 11.32 (1H, br s).  
MS (FAB)  $m/z$  436 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 438 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

## 【0821】参考例123

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホン] -3- [[N-(2-メトキシベンジル)] カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.69 (1H, t,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 2.72-2.30 (1H, m), 3.08-3.16 (1H, m), 3.31-3.37 (1H, m), 3.68 (1H, d,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 4.05 (1H, d,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 4.14 (1H, dd,  $J=10.3, 3.4\text{ Hz}$ ), 4.29 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, s), 8.32 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, s), 9.17 (1H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ).  
MS (FAB)  $m/z$  474 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 476 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

## 【0822】参考例124

4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホン] -2- [[N-(2-メトキシイチル)] カルバモイル] ピペラジン

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.54-2.75 (2H, m), 3.02-3.51 (7H, m), 3.70 (1H, d,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, s), 8.31 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, s), 8.97 (1H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 10.01 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  412 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 414 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

## 【0823】参考例125

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホン]

254

ル] -3- [カルバモイルメチル] ピペラジン 塩酸塩  
1-tert-ブトキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホン] ピペラジン (800mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解させ、ピリジン (0.85ml)、炭酸水素アンモニウム (417mg)、tert-ブトキシカーボネート (1.15g) を加え室温で7時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮したのち、残さにジクロロメタンを加え1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でそれぞれ1回ずつ洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さにエタノール性飽和塩酸 (30ml) を加えたのち溶液を減圧下濃縮した。析出した固体をエタノールで洗浄しながらろ取して除いたのち、ろ液を減圧下濃縮した。残さをメタノール中で結晶化させ、標題化合物 (426mg) を無色固体として得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3185, 2917, 2684, 2607, 1677, 1342, 1299, 1170, 1155, 1135, 755, 692, 578.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.58-2.65 (1H, m), 2.72-2.83 (1H, m), 3.12-3.21 (1H, m), 3.30-3.48 (3H, m), 3.55-3.81 (1H, m), 7.21 (1H, br s), 7.66 (1H, br s), 7.73 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, s), 8.29 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.56 (1H, s), 9.02-9.23 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  368 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 370 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

## 【0824】参考例126

1-(3-フリル)-2-ニトロエチレン  
3-フルアルデヒド (10.0g) のエタノール (200ml) 溶液に室温にてニトロメタン (6.37g) を加え、0℃にて10N-水酸化ナトリウム水溶液 (1.0ml) を滴下し、1時間攪拌した。反応混液を15%塩酸水溶液 (500ml) にあけ、生じた沈殿物を濾取後、乾燥し、黄白色粉体として標題化合物 (8.01g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  6.57 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, br s), 7.83 (1H, br s), 7.94 (1H, d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ).

## 【0825】参考例127

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(3-フリル) エタン

水素化リチウムアルミニウム (2.20g) をテトラヒドロフラン (170ml) に懸濁させ、そこに1-(3-

ーフリル) - 2-ニトロエチレン (8.00 g) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液を室温で2時間かけて滴下し、30分攪拌した。反応液を0℃に冷却し、酢酸エチル (50 ml) を滴下後、水 (10 ml) を滴下し、徐々に昇温しながら30分攪拌した。酢酸エチルを用いてセライト濾過し、濾液を濃縮後、得られた残渣を塩化メチレン (200 ml) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート (12.6 g) を室温にて加え、1時間攪拌した。反応混液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル400 g、ヘキサン: 酢酸エチル = 15:1 → 8:1) を用いて精製し、淡黄色透明オイル状物質として標題化合物 (4.30 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (9H, s), 2.61 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.25-3.37 (2H, m), 4.57 (1H, br s), 6.29 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.37 (1H, s).

#### 【0826】参考例128

6-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ [2, 3-c] ピリジン 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(3-フリル) エタン (2.20 g) のトルエン (300 ml) 溶液にパラホルムアルデヒド (625 mg) 及びp-トルエンスルホン酸 (49.5 mg) を加え、ディーネスタークを用いて脱水しながら2時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 ml) 及び酢酸エチル (200 ml) を加え、分液し、水層を酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100 g、ヘキサン: 酢酸エチル = 15:1 → 10:1) を用いて精製し、白色固体として標題化合物 (1.04 g) を得た。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3145, 3005, 2976, 2925, 2862, 1695, 1448, 1419, 1365, 1279, 1228, 1165, 1124, 912, 895, 758.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (9H, s), 2.52 (2H, br s), 3.63 (2H, br s), 4.44 (2H, s), 6.25 (1H, s), 7.29 (1H, s).

MS (FAB) m/z 224 [(M+H)<sup>+</sup>], 168 [(M+H-isobutene (56))<sup>+</sup>].

HRMS M+H (C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>) として

計算値: 224.1287

分析値: 224.1299

#### 【0827】参考例129

6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ [2, 50

3-c] ピリジン

6-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ [2, 3-c] ピリジン (1.05 g) に、室温にて、飽和塩酸メタノール溶液 (30 ml) を加え、2時間攪拌後、反応液を濃縮し、残渣を得た。この残渣を塩化メチレン (20 ml) に懸濁させ、メタノール (20 ml)、トリエチルアミン (1.31 ml)、酢酸 (810 μl)、ホルムアルデヒド (37% 水溶液, 610 μl)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.51 g) を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100 ml) 及び塩化メチレン (20 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (3 × 10 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル50 g、塩化メチレン: アセトン = 1:1 → 1:2 → 塩化メチレン: メタノール = 10:1) を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物 (434 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.48 (3H, s), 2.56 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.67 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.48 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.25 (1H, s).

#### 【0828】参考例130

3-アミノアクリルアルデヒド イソキサゾール (5.00 g) のメタノール (100 ml) 溶液に室温にてラネーニッケル (日興化学 R-100) (約1.0 g) を加え、水素雰囲気下 (3.05-2.65 kg/cm<sup>2</sup>)、3時間攪拌した。反応混液をセライト濾過し、濾液を濃縮し、残渣を得た。この残渣をクロロホルム-ヘキサン系で再沈殿を行うことにより黄色固体として標題化合物 (4.91 g, 69.1 mmol, 95%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.60-5.20 (2H, br), 5.45 (1H, dd, J = 12.7, 8.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 12.7 Hz), 9.18 (1H, d, J = 8.3 Hz).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 5.55 (1H, dd, J = 12.2, 9.3 Hz), 7.59 (1H, d, J = 12.2 Hz), 8.98 (1H, d, J = 9.3 Hz).

#### 【0829】参考例131

6-(tert-ブトキシカルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン 1-ベンジル-4-ピペリドン (3.80 g) 及び3-アミノアクリルアルデヒド (2.10 g) にトリエチルアミン (1.50 ml) 及び酢酸ピリジニウム (30.0 mg) を加え、120℃にて加熱攪拌した。22時間後、反応混液を室温まで放冷し、得られた褐色カラメル

状物質を3N-塩酸水溶液に溶解し、クロロホルム(2 x 50ml)で抽出した。この水層に飽和炭酸ナトリウム水溶液(50ml)を加えた後、クロロホルム(3 x 60ml)で抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣を蒸留し(0.90mmHg, 145-150℃)、淡黄色透明オイル状物質として6-ベンジル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジンと原料である1-ベンジル-4-ピペリドンの約3:2の混合物(1.98g)を得た。

【0830】この混合物を酢酸(25ml)に溶解し、10%パラジウム-炭素(500mg)を加え、水素雰囲気下(約1atm)、50~60℃にて激しく攪拌した。2時間後、反応混液を放冷後、濾過し、濾液を濃縮することにより無色透明オイル状物質として5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジンを含む残渣を得た。この残渣をトルエン(20ml)に溶解し、40%水酸化ナトリウム水溶液(30ml)及びジ-tert-ブチルジカーボナート(3.20g, 14.7mmol)を室温にて加えた。10分間攪拌後、水(30ml)及びトルエン(20ml)を加え分液し、水層をトルエン(30ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(50ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50g, 塩化メチレン:酢酸エチル=5:1→3:1)を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物(981mg)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2974, 1693, 1577, 1454, 1419, 1392, 1365, 1288, 1259, 1241, 1228, 1161, 1119, 1097, 989, 930, 881, 862, 789, 768, 737.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 3.01 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.76 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.59 (2H, s), 7.13 (1H, dd,  $J=7.8, 4.9\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  235 [(M+H)<sup>+</sup>], 179 [(M+H)<sup>+</sup>-isobutene (56)].

【0831】参考例132

6-(tert-ブトキシカルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-1-オキシド 6-(tert-ブトキシカルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン(1.72g)の塩化メチレン(40ml)溶液にメタクロロ過安息香酸(3.80g)を0℃にて加え、攪拌した。30分後、反応混液にジメチルスルフィド(1.62ml)を加え、室温にて30分攪拌した。この反応混液に飽和炭酸

水素ナトリウム水溶液(150ml)及び塩化メチレン(30ml)を加え分液し、水層を塩化メチレン(3 x 30ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100g, 塩化メチレン:メタノール=20:1→10:1)を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物(1.80g, 7.19mmol, 98%)を得た。

10 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2976, 2929, 2860, 1697, 1431, 1365, 1263, 1240, 1167, 1115, 1028, 910, 771.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 3.05 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.75 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.59 (2H, s), 7.04 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=8.8, 5.9\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ).

【0832】参考例133

20 6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン 6-(tert-ブトキシカルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-1-オキシド(760mg)の塩化メチレン(15ml)溶液に室温にてトリメチルシリルシアニド(610ml)を加え5分攪拌した後、反応混液にN, N-ジメチルカルバミルクロリド(420ml)を加え41時間攪拌した。この反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)及びクロロホルム(30ml)を加え分液し、水層をクロロホルム(30ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50g, 塩化メチレン:酢酸エチル=6:1→2:1)を用いて精製し、白色固体として標題化合物(697mg)を得た。この白色固体をヘキサン-塩化メチレン系で再結晶を行うことにより、無色針状結晶を得た。

40 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2978, 2933, 2235, 1693, 1685, 1572, 1477, 1458, 1415, 1365, 1267, 1238, 1169, 1161, 1124, 1097, 935, 839, 768.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 3.05 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.77 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.67 (2H, s), 7.54 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  260 [(M+H)<sup>+</sup>], 204 [(M+H)<sup>+</sup>-isobutene (56)].

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ として

50 計算値: C, 64.85; H, 6.61; N, 16.2

0.

分析値: C, 64.89; H, 6.60; N, 16.57.

## 【0833】参考例134

6-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン

6-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン

(1.25 g)のメタノール(40 ml)に室温にて濃塩酸(40 ml)を加え100℃にて3時間攪拌した。この反応混液を室温まで放冷後、攪拌されたテトラヒドロフラン(150 ml)及び炭酸ナトリウム(40 g)水溶液(250 ml)に徐々にあげジ-*t*-ブチルジカーボナート(1.58 g, 7.23 mmol)を室温にて加えた。30分間攪拌後、反応液に水(200 ml)を加え分液し、水層を酢酸エチル(100 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100 g, 塩化メチレン:酢酸エチル=3:1→1:1)を用いて精製し、無色オイル状物質として標題化合物(955 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 3.12 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.77 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.00 (3H, s), 4.67 (2H, s), 7.57 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

## 【0834】参考例135

6-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-[4-(クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン

6-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン(955 mg)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に、室温にて、3*N*-水酸化ナトリウム水溶液(20 ml)を加え、2時間攪拌後、反応液に硫酸アンモニウム(16.0 g)を加え、さらに、濃塩酸を加えpH4にし、クロロホルム(2 x 20 ml)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、白色固体として6-(*t*-ブトキシカルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-カルボン酸の残渣(874 mg)を得た。この残渣のN, N-ジメチルホルムアミド(40 ml)溶液に、塩化メチレン(40 ml)及び1-[6-(クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩(1.42 g)を溶解し、室温にて1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(785 mg)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(555 mg)

g)を加え、0℃にてジイソプロピルエチルアミン

(1.71 ml)を加えた。室温にて終夜攪拌後、反応液に10%クエン酸水溶液(200 ml)及び塩化メチレン(100 ml)を加え分液し、有機層を塩化メチレン(50 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100 g, 塩化メチレン:アセトン=10:1→5:1)を用いて精製し、得られた白色固体を塩化メチレン-メタノール水系で再沈殿を行い、濾取後、水で洗浄し白色固体として表記化合物(1.44 g)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2978, 2924, 2846, 1697, 1637, 1577, 1479, 1454, 1432, 1365, 1340, 1238, 1166, 733, 577.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 2.92 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 3.11 (2H, br t,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.23 (2H, br t,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.74 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 3.78 (2H, br t,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.90 (2H, br t,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 4.59 (2H, s), 7.42 (1H, br d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, br d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=2.0, 8.5\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.92-7.95 (2H, m), 8.30 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  571 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 515 [(M+H)<sup>+</sup>-isobutene (56), C<sup>135</sup>].

元素分析: C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Sとして

計算値: C, 58.89; H, 5.47; N, 9.81; Cl, 6.21; S, 5.61.

分析値: C, 58.59; H, 5.61; N, 9.84; Cl, 6.53; S, 5.66.

## 【0835】参考例136

2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)プロパノール

N-(*t*-ブトキシカルボニル)-L-セリン メチルエステル(13.8 g)のN, N-ジメチルホルムアミド(140 ml)溶液に室温にてイミダゾール(6.43 g)を加え、0℃にて*t*-ブチルジフェニルシリルクロリド(19.7 ml)を加え、室温で39時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(200 ml)及び水(600 ml)を加え分液し、水層を酢酸エチル(100 ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(100 ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣を精製すること無く、テトラヒドロフラン(100 ml)及びメタノール(10



0 ml) に溶解し、0℃にて水素化ホウ素ナトリウム (7.20 g) を徐々に加えた。0℃にて2時間攪拌後、室温にて1時間攪拌し、反応混液に酢酸エチル (100 ml)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 ml) 及び水 (300 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル500 g、ヘキサン：酢酸エチル=10:1→1:1) を用いて精製し、白色固体として表記化合物 (24.9 g, ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.07 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.39 (1H, br s), 3.63-3.85 (5H, m), 5.07 (1H, br s), 7.35-7.48 (6H, m), 7.60-7.67 (4H, m).

【0836】参考例137

2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)プロパナール

2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)プロパノール (3.03 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に室温にてデスマーチン ペリオディン (3.60 g) を加え30分攪拌した。反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) 及び10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え分液し、水層をジエチルエーテル (50 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル150 g、ヘキサン：酢酸エチル=4:1→3:1) を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物 (2.97 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.03 (9H, s), 1.46 (9H, s), 3.93 (1H, dd, J=3.9, 10.3 Hz), 4.18 (1H, d, J=2.9, 10.3 Hz), 4.27-4.35 (1H, m), 5.33-5.43 (1H, m), 7.32-7.48 (6H, m), 7.55-7.63 (4H, m), 9.66 (1H, s).

【0837】参考例138

1,5-ビス(*t*-ブトキシカルボニル)-2-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチルー4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン

ジイソプロピルアミン (2.35 ml) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に0℃にて*n*-ブチルリチウム (1.66 Nヘキサン溶液、9.20 ml) を加え30分攪拌した反応液に、-78℃にて*N*-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (2.77 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え1.5時間攪拌し

た。この反応液に-78℃に冷却した2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)プロパナール (2.97 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下後、徐々に昇温し、13時間攪拌した。水 (150 ml) 及びジエチルエーテル (350 ml) を加え分液し、水層をジエチルエーテル (100 ml) で抽出した。有機層を合わせて水 (100 ml) 及び飽和食塩水 (3×100 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、濃塩酸を滴下し、pH5に調製し、1時間攪拌した。さらに濃塩酸を滴下しpH4とし、1時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) 及び塩化メチレン (20 ml) を加え分液し、水層をジエチルエーテル (2×50 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (50 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル150 g、ヘキサン：酢酸エチル=8:1→4:1) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物 (2.20 g) を得た。IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2931, 2856, 1738, 1697, 1473, 1427, 1392, 1367, 1350, 1331, 1232, 1167, 1144, 1109, 1066, 822, 739.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.49 (9H, s), 2.89 (2H, br s), 3.64 (2H, br s), 4.32 (2H, s), 4.85 (2H, br s), 6.12 (1H, s), 7.30-7.48 (6H, m), 7.60-7.75 (4H, m). MS (FAB/m-NBA/NaCl) m/z 613 [(M+Na)<sup>+</sup>].

【0838】参考例139

1,5-ビス(*t*-ブトキシカルボニル)-2-ヒドロキシメチルー4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン

1,5-ビス(*t*-ブトキシカルボニル)-2-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチルー4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン (2.10 g) のピリジン (20 ml) 溶液に0℃にてフッ化水素-ピリジン混合物 (5.0 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を攪拌された酢酸エチル (50 ml) 及び氷水 (300 ml) にあけた後、分液し、水層を酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル150 g、ヘキサン：酢酸エチル=3:1) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物 (882 mg) を得た。

263

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3432, 2976, 2931, 1736, 1695, 1419, 1365, 1350, 1323, 1234, 1167, 1144, 1105, 754.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 1.60 (9H, s), 2.85 (2H, br s), 3.45-3.70 (1H, br), 3.64 (2H, br s), 4.29 (2H, s), 4.59 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.01 (1H, s).

MS (FAB/ $m$ -NBA/ $\text{NaCl}$ )  $m/z$  375 [ (M+Na) $^+$  ].

#### 【0839】参考例140

1, 5-ビス(4-tert-ブチルカルボニル)-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン

1, 5-ビス(4-tert-ブチルカルボニル)-2-ヒドロキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン (14.0mg) の塩化メチレン (2.0ml) 溶液に室温にてデスーマーチンペリオディナン (34.0mg) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (10ml)、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10ml)、及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (10ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物 (9.8mg) を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2976, 2933, 1741, 1697, 1660, 1479, 1413, 1367, 1346, 1298, 1281, 1234, 1165, 1146, 1103, 895, 850, 768.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 1.63 (9H, s), 2.96 (2H, br t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 3.68 (2H, br t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 4.37 (2H, s), 6.97 (1H, s), 10.14 (1H, br s).

MS (FAB/ $m$ -NBA)  $m/z$  351 [ (M+H) $^+$  ], 295 [ (M+H-isobutene (56)) $^+$  ], 239 [ (M+H-2x isobutene (56)) $^+$  ].

#### 【0840】参考例141

1, 5-ビス(4-tert-ブチルカルボニル)-2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン

1, 5-ビス(4-tert-ブチルカルボニル)-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン (44.0mg) のtert-ブタノ

264

ール (2.0ml) 溶液に、室温にて、2-メチル-2-ブテン (150  $\mu$ l) 及び亜塩素酸ナトリウム (102mg) とリン酸二水素ナトリウム (135mg) の水 (6.0ml) 溶液を加えた。21時間攪拌後、反応液にジエチルエーテル (10ml) 及び水 (10ml) を加え、硫酸アンモニウムを飽和するまで加え分液し、ジエチルエーテル (10ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、白色泡状物質として1, 5-ビス(4-tert-ブチルカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸の残渣を得た。この残渣のN, N-ジメチルホルムアミド (2.0ml) 溶液に、塩化メチレン (2.0ml) 及び1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩 (55.0mg) を溶解し、室温にて1-[(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド (30.5mg) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (21.5mg) を加え、0℃にてジソプロピルエチルアミン (67.0  $\mu$ l) を加えた。室温にて終夜攪拌後、反応液に10%クエン酸水溶液 (10ml) 及び塩化メチレン (10ml) を加え分液し、有機層を塩化メチレン (10ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン: アセトン = 10: 1) を用いて精製し、得られた白色固体を塩化メチレン-メタノール-水系で再沈殿を行い、濾取後、水で洗浄し無色透明カラメル状物質として表記化合物 (50.0mg) を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2981, 2929, 2860, 1743, 1693, 1647, 1456, 1421, 1367, 1348, 1325, 1279, 1236, 1165, 1103, 955, 945, 729.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.32 (9H, s), 1.46 (9H, s), 2.83 (2H, br t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.04 (2H, br), 3.17 (2H, br), 3.55 (2H, br), 3.62 (2H, br t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.82 (2H, br), 4.25 (2H, s), 5.94 (1H, s), 7.59 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=1.7, 8.5\text{ Hz}$ ), 7.87-7.98 (3H, m), 8.30 (1H, br s).

MS (FAB/ $m$ -NBA/ $\text{NaCl}$ )  $m/z$  681 [ (M+Na) $^+$  ], 581 [ (M+Na-Boc (100)) $^+$  ], 525 [ (M+Na-Boc (100)-isobutene (56)) $^+$  ].

#### 【0841】参考例142

6-プロモベンゾ[b]チオフェン

6-プロモベンゾチエン-2-カルボン酸 (14g) と銅粉末 (874mg) をキノリン (45ml) に加え、

油温220℃で2時間加熱攪拌した。放冷後エーテルを加え、銅粉末をろ去した。濾液を1規定塩酸水溶液で洗浄し、次に1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。最後に飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）で精製し、淡黄色固体として標題化合物（5.56g）を得た。また、原料（3.15g）を回収した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.42 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.46 (1H, dd, J=8.3, 1.5 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.01 (1H, d, J=1.5 Hz). MS (EI) m/z 214 [M<sup>+</sup>, 81 Br], 212 [M<sup>+</sup>, 79 Br].

#### 【0842】参考例143

6-トリメチルシリルエチニルベンゾ [b] チオフェン 6-ブロモベンゾ [b] チオフェン（2.13g）をテトラヒドロフラン（15ml）に溶かし、トリフェニルホスフィン（787mg）、トリエチルアミン（40ml）、N、N-ジメチルホルムアミド（15ml）、トリメチルシリルアセチレン（1.47g）、酢酸パラジウム（225mg）を加え、5時間還流した。放冷後、塩化メチレン（150ml）で希釈し、水（2回）、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンのみ）で精製し、標題化合物（1.38g）を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.27 (9H, s), 7.30 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.44 (1H, dd, J=8.3, 1.0 Hz), 7.49 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.00 (1H, s).

MS (EI) m/z 230 M<sup>+</sup>.

#### 【0843】参考例144

塩化 6-トリメチルシリルエチニルベンゾ [b] チエン-2-スルホニル 6-トリメチルシリルエチニルベンゾ [b] チオフェン（408mg）を乾燥ジエチルエーテル（10ml）に溶解させた。-78℃に冷却し、tert-ブチルリチウム（1.54mol n-ペンタン溶液、1.15ml）を滴下し、30分かけて0℃まで昇温して、さらに1時間攪拌した。ここで再び溶液を-78℃に冷却し、亜硫酸ガスを導入した。1時間かけて室温まで昇温後、1時間攪拌した。溶解している未反応の亜硫酸ガスを充分揮発させた後、溶媒を減圧下で留去した。ヘキサン（20ml）を加え、不溶の沈殿をろ取し、ヘキサンで洗った。これを塩化メチレン（10ml）に溶かし0℃に冷却した後、N-クロロコハク酸イミド（248mg）を加え30分攪拌し、室温まで昇温してさらに1時間攪拌した。水を加えて分液後、水層を

塩化メチレン（10mlで5回）で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、淡黄色固体として標題化合物（498mg）を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.28 (9H, s), 7.58 (1H, dd, J=8.3, 1.5 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.02 (1H, s), 8.10 (1H, s). MS (EI) m/z 328 M<sup>+</sup>.

#### 10 【0844】参考例145

1-[(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -3-(N-メチルカルバモイル) ピペラジン

1,4-ジベンジル-2-(N-メチルカルバモイル) ピペラジン（437mg）をメタノール（15ml）に溶かし、水酸化パラジウム（22mg）、濃塩酸（0.22ml）を加え、水素ガスを導入して（1気圧）、室温で1時間攪拌した。トリエチルアミン（0.9ml）を加えた後、パラジウムを濾去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を塩化メチレンに溶かし、トリエチルアミン（0.5ml）を加え、塩化 6-トリメチルシリルエチニルベンゾ [b] チエン-2-スルホニル（399mg）を氷冷下にて加え、室温に戻してから20時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し（2回）、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン=1:19）で精製した。淡黄色の固体として標題化合物（462mg）を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.28 (9H, s), 1.52 (1H, br s), 2.57-2.66 (2H, m), 2.80, 2.79 (total 3H, each s), 2.97 (1H, dt, J=3.3, 1.5 Hz), 3.09 (1H, dt, J=13.2, 3.1 Hz), 3.51 (1H, dd, J=9.8, 3.4 Hz), 3.59 (1H, dd, J=11.7, 0.98 Hz), 3.92 (1H, dd, J=11.7, 2.4 Hz), 6.56-6.57 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J=8.3, 0.98 Hz), 7.77 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.97 (1H, s).

MS (FAB) m/z 436 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0845】参考例146

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -3-(メトキシカルボニルメチル) ピペラジン

1-(tert-ブトキシカルボニル) -3-(3-メトキシカルボニルメチル) ピペラジン（5.03g）のエタノール溶液（50ml）に飽和塩酸エタノール溶液（20ml）を加え、30分間攪拌した。減圧下溶媒留

去した後、塩化メチレン溶液(200ml)とした。これに室温で、塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル(7.64g)、およびトリエチルアミン(9.5ml)を加え、室温で4時間攪拌した。蒸留水、塩化メチレンを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:50)に付すことにより、標題化合物(4.97g)を無色油状物質として得た。

MS (FAB+) m/z 512 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>], 514 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.15-2.30 (1H, br), 2.34-2.49 (2H, m), 2.72-2.76 (1H, m), 2.90-3.22 (3H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.71-3.77 (2H, m), 7.39-7.47 (4H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 8.02 (2H, d, J=7.8Hz), 8.23 (1H, d, J=9.3Hz).

【0846】参考例147

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン。

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン(2.00g)のエタノール溶液(250ml)に、室温でジ-tert-ブチルジカルボナート(3.91g)を加え17時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮してジエチルエーテルを加え、析出した結晶をろ取り、ジエチルエーテルにより洗浄した後、減圧乾燥することにより、標題化合物(2.01g)を無色の固体として得た。

MS (FAB+) m/z 612 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 614 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (9H, s), 2.45-2.54 (1H, m), 2.74-2.86 (1H, m), 2.92-3.03 (1H, m), 3.07-3.27 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.67-3.77 (2H, m), 3.94-4.06 (2H, m), 4.52-4.67 (1H, m), 7.38-7.49 (4H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 8.03 (2H, d, J=6.8Hz), 8.23 (1H, d, J=9.3Hz).

【0847】参考例148

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[[モルホリン-4-イル]]カルボニル]メチル]ピペラジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン(1.0g)の1,4-ジオキサン溶液(100ml)に、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(4.9ml)を加え、80℃に加熱し6時間攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応溶液を中性とした後、蒸留水を加え、塩化メチレンで水層を4回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を減圧乾燥後、塩化メチレン溶液(150ml)とした。これに室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.24g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(0.41g)、モルホリン(0.16g)、およびN-メチルモルホリン(0.41g)を加え、室温で12時間攪拌した。蒸留水を加え、塩化メチレンで水層を3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で4回洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:50)に付することにより、標題化合物(0.71g)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (9H, s), 2.23-2.30 (3H, m), 3.34-3.84 (12H, m), 3.91-4.12 (1H, m), 4.49-4.64 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.27-7.33 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=8.8Hz), 7.66 (1H, s). MS (FAB+) m/z 527 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 529 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

【0848】参考例149

1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(カルバモイルメチル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン(800mg)の1,4-ジオキサン溶液(100ml)に、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液(3.9ml)を加え、80℃に加熱し13時間攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応溶液を中性とした後、蒸留水と塩化メチレンを加え、塩化メチレンで水層を4回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を終夜減圧乾燥後、N,N'-ジメチルホルムアミド溶液(50ml)とした。これに室温でジ-tert-ブチルジカルボナート(856mg, 3.92mmol)、ピリジン(259mg)、および炭酸水素アンモニウム(233mg)を加え、室温で15時間攪拌した。これを減圧下溶媒留去し、残滓を塩化メチレン

に溶解させ、ヘキサン、ジエチルエーテルを加え、固化させた。これをろ取してヘキサンで洗浄し、減圧乾燥することにより、標題化合物(502mg)を無色固体として得た。

MS (FAB+) m/z 457 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 459 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (1H, t, J=6.4Hz), 1.24-1.33 (1H, m), 1.35-1.44 (1H, m), 1.46 (9H, s), 2.32-2.59 (2H, m), 2.88-3.18 (2H, m), 3.69-3.88 (1H, m), 3.91-4.16 (1H, m), 4.35-4.82 (1H, m), 5.91-6.60 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.26-7.29 (1H, m), 7.41 (1H, d, J=8.8Hz), 7.66 (1H, s).

#### 【0849】参考例150

1, 4-ジベンジル-2-エチルピペラジン.

1, 4-ジベンジル-2-(エトキシカルボニル)ピペラジン(6.76g)の塩化メチレン溶液(250m<sup>1</sup>)を-78℃に冷却後、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0mol/lヘキサン溶液39.90m<sup>1</sup>)を滴下し、-78℃で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、塩化メチレンを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残留物を未精製のまま、次反応に用いた。ヨウ化メチルトリフェニルホスホニウム(8.07g)のテトラヒドロフラン溶液(150m<sup>1</sup>)を-78℃に冷却後、n-ブチルリチウム(1.52molヘキサン溶液13.14m<sup>1</sup>)を滴下し、-78℃で2時間攪拌した。これに先程の残留物のテトラヒドロフラン溶液を滴下した。-78℃から0℃まで4時間攪拌しながら昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止した。ジエチルエーテルを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:50)に付し、標題化合物(3.22g)を淡黄色油状物質として得た。

MS (EI) m/z 292M<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.07-2.22 (3H, m), 2.62-2.76 (3H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.07 (1H, d, J=13.2Hz), 3.43-3.56 (2H, m), 4.04 (1H, d, J=13.2Hz), 5.15-5.32 (2H, m), 5.77-5.88 (1H, m), 7.20-7.33 (10H, m).

#### 【0850】参考例151

2-エチルピペラジン 塩酸塩

1, 4-ジベンジル-2-エチルピペラジン(10.9g)のエタノール溶液(600m<sup>1</sup>)に、室温で濃塩酸(6m<sup>1</sup>)と水酸化パラジウム(1.1g)を加え、1気圧の水素気流下で12時間攪拌した。触媒を濾過により除き、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を塩化メチレン-ジエチルエーテルから固体とし、ジエチルエーテルにより洗浄した。これを減圧乾燥する事により、褐色固体の標題化合物(6.516g)を得た。

MS (EI) m/z 114M<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.95 (3H, t, J=7.8Hz), 1.56-1.79 (2H, m), 2.95-3.07 (1H, m), 3.15-3.54 (6H, m), 9.75 (4H, br).

#### 【0851】参考例152

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(エチル)ピペラジン.

2-エチルピペラジン塩酸塩(5.00g)の塩化メチレン溶液(700m<sup>1</sup>)に、塩化5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル(7.14g)およびトリエチルアミン(11.16m<sup>1</sup>)を加え、室温で3時間攪拌した。蒸留水、塩化メチレンを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:100)に付し、標題化合物(5.86g)を淡黄色油状物として得た。

MS (EI) m/z 468 (M<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>), 470 (M<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.8Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 2.53-2.62 (1H, m), 2.56-2.74 (1H, m), 2.87-3.07 (3H, m), 3.75-3.83 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.40-7.47 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=8.8Hz).

#### 【0852】参考例153

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-(エチル)ピペラジン.

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(エチル)ピペラジン(3.78g)の1, 4-ジオキサン溶液(200m<sup>1</sup>)に1規定水酸化ナトリウム水溶液(16m<sup>1</sup>)を加え、80℃で11.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、蒸留水、酢酸エチルを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:100)に付し、テトラヒドロフラン-ジエ

チルエーテルから結晶化し、針状晶の標題化合物 (2.54 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (3H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 1.25-1.42 (2H, m), 2.09 (1H, t,  $J=1.3\text{ Hz}$ ), 2.47 (1H, dt,  $J=11.2, 2.9\text{ Hz}$ ), 2.63-2.72 (1H, m), 2.92 (1H, dt,  $J=17.2, 2.9\text{ Hz}$ ), 3.00-3.07 (1H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.30 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.98 (1H, br).

【0853】参考例154

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-ニル) スルホニル]-3-(エチル) ピペラジン.

2-エチルピペラジン 塩酸塩 (307 mg) の塩化メチレン溶液 (30 ml) に、塩化 (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-ニル) スルホニル (438 mg) およびトリエチルアミン (498 mg) を加え、室温で26時間攪拌した。蒸留水、塩化メチレンを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1:20) に付し、標題化合物 (255 mg) を淡黄色油状物として得た。

MS (FAB)  $m/z$  345 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 347 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 1.24-1.46 (2H, m), 2.16 (1H, t,  $J=10.7\text{ Hz}$ ), 2.54 (1H, td,  $J=11.2, 2.9\text{ Hz}$ ), 2.65-2.75 (1H, m), 2.95 (1H, td,  $J=11.2, 2.9\text{ Hz}$ ), 3.04-3.10 (1H, m), 3.65-3.72 (2H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 7.81 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s).

【0854】参考例155

1, 4-ジベンジル-2-(2-メチル-1-プロペニル) ピペラジン

1, 4-ジベンジル-2-エトキシカルボニルピペラジン (19.57 g) の塩化メチレン溶液 (400 ml) を-78℃に冷却後、ジイソブチルアルミニウムヒドريد (0.95 mol ヘキサン溶液 121.7 ml) を滴下し、-78℃で2.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、塩化メチレンを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残留物を未精製のまま、次反応に用いた。ヨウ化イソプロピル

トリフェニルホスホニウム (25.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (300 ml) を-78℃に冷却後、*n*-ブチルリチウム (1.53 mol ヘキサン溶液 37.8 ml) を滴下し、-78℃で30分間攪拌した。上述の残留物のテトラヒドロフラン溶液を滴下した。-78℃で徐々に昇温し、終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止した。酢酸エチルを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン=1:20) に付し、標題化合物 (6.0 g) を淡黄色油状物質として得た。

MS (EI)  $m/z$  320 M<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (3H, s), 0.91 (3H, s), 2.00 (1H, t,  $J=10.7\text{ Hz}$ ), 2.04-2.21 (2H, m), 2.64-2.72 (3H, m), 3.00-3.18 (2H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 4.06 (1H, d,  $J=13.7\text{ Hz}$ ), 5.13 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.16-7.45 (10H, m).

【0855】参考例156

2-(2-メチルプロピル) ピペラジン 塩酸塩

1, 4-ジベンジル-2-(2-メチル-1-プロペニル) ピペラジン (5.2 g) のエタノール溶液 (300 ml) に、室温で濃塩酸 (3 ml) と水酸化パラジウム (683 mg) を加え、1気圧水素気流下で2時間攪拌した。触媒を濾過により除き、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を塩化メチレン-ヘキサンから再結晶させ、ジエチルエーテルにより洗浄した。これを減圧乾燥する事により、褐色の固体として標題化合物 (2.95 g) を得た。

MS (EI)  $m/z$  143 M<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.86-1.30 (1H, m), 1.73 (3H, s), 1.76 (3H, s), 3.10-3.47 (7H, m), 4.36-4.45 (1H, m), 5.18 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ).

【0856】参考例157

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-3-(2-メチルプロピル) ピペラジン

2-(2-メチルプロピル) ピペラジン塩酸塩 (1.50 g) の塩化メチレン溶液 (150 ml) に、塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (2.72 g) およびトリエチルアミン (2.91 ml) を加え、室温で13時間攪拌した。蒸留水、塩化メチレンを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝1：20）に付し、標題化合物（2.69g）を褐色油状物として得た。

MS (FAB)  $m/z$  496 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 498 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (1H, t, J=5.9 Hz), 1.50-1.52 (1H, m), 2.70-2.79 (1H, m), 2.90-3.12 (3H, m), 3.55-3.83 (3H, m), 5.02 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.35-7.48 (4H, m), 7.51-7.58 (2H, m), 8.02 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.8 Hz).

【0857】参考例158

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-(2-メチルプロピル)ピペラジン  
1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(2-メチルプロピル)ピペラジン（2.57g）の1,4-ジオキサネ-蒸留水混合溶液（100-10ml）に1規定水酸化ナトリウム水溶液（10.4ml）を加え、80℃で3日間攪拌した。飽和塩化アンモニウムで反応を停止した後、蒸留水、酢酸エチルを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝1：50）に付し、標題化合物（0.93g）を褐色油状物として得た。

MS (FAB)  $m/z$  356 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 358 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.78-1.30 (2H, m), 1.69 (3H, s), 1.70 (3H, s), 1.63-1.80 (1H, m), 2.39-2.55 (1H, m), 2.90-3.07 (2H, m), 3.48-3.70 (3H, m), 4.90 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.92-6.99 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 8.72 (1H, br).

【0858】参考例159

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン  
6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩（293mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（10ml）溶液に1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン（294mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（214mg）及び塩酸1-(3-ジメ

チルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド（303mg）を室温にて加えた。38時間攪拌後、反応混合液に塩化メチレン（20ml）及び水（200ml）を加え分液後、水層を塩化メチレン（3×10ml）で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：アセトン＝2：1）を用いて精製し、淡黄色カラメル状物質として標題化合物（300mg）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.83, (2H, t, J=5.7 Hz), 2.94 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.53 (4H, t, J=5.2 Hz), 3.71 (2H, s), 3.75 (2H, br s), 4.38 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  367 (M+H)<sup>+</sup>, 311 (M-isobutene+H)<sup>+</sup>, 267 (M-Boc+H)<sup>+</sup>.

【0859】参考例160

チアゾロ[4,5-c]ピリジン

3-(tert-ブトキシアミノ)-4-メルカプトピリジン（9.20g）をギ酸（60ml）に溶解させ、4時間加熱還流させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに5規定水酸化カリウム水溶液（100ml）を加えたのち、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残さにジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取り標題化合物を無色固体（3.97g）として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.60 (1H, d, J=5.4 Hz), 9.07 (1H, s), 9.46 (1H, s).

【0860】参考例161

5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン

チアゾロ[4,5-c]ピリジン（700mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（80ml）に溶解させ、よう化メチル（0.65ml）を加えた後、80℃で4時間加熱攪拌させた。反応液を減圧下濃縮したのち、残さを水（100ml）に溶解させ水素化ホウ素ナトリウム（583mg）を加え室温で1時間攪拌させた。反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝25：1）により精製し、標題化合物（596mg）を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.52 (3H, s), 2.77 (2H, t, J=5.4 Hz), 2.92-3.00 (2H, m), 3.69 (2H, t, J=2.

OH<sub>2</sub>), 8.61 (1H, s).

MS (FAB) m/z 155 (M+H)<sup>+</sup>.

【0861】参考例162

5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ  
[4, 5-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩  
5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ  
[4, 5-c]ピリジン (583mg) を無水テトラヒ  
ドロフラン (10ml) に溶解させ、-78℃でn-ブ  
チルリチウムのヘキサン溶液 (1.54M, 2.70ml)  
1) を滴下し10分攪拌させたのち0℃まで昇温させ3  
0分攪拌させた。反応液を-78℃まで冷却させたのち  
炭酸ガスを15分吹き込み、室温まで昇温させた。反応  
液を減圧下濃縮し標題化合物 (820mg) を淡褐色泡  
状固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.38 (3H, s), 2.64 (2H, br s), 2.80 (2H, br s), 3.44 (2H, br s).

MS (FD) m/z 199 (M+H)<sup>+</sup>.

【0862】参考例163

チアゾロ [4, 5-c]ピリジン-2-カルボン酸 リ  
チウム塩

参考例162と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.07 (1H, d, J=5.4Hz), 8.48 (1H, d, J=5.4Hz), 9.22 (1H, s).

【0863】参考例164

5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア  
ゾロ [4, 5-c]ピリジン

参考例161と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.16 (6H, d, J=6.8Hz), 2.80-2.92 (4H, m), 2.95-3.03 (1H, m), 3.83 (2H, t, J=2.0Hz), 8.60 (1H, s).

MS (FAB) m/z 183 (M+H)<sup>+</sup>.

【0864】参考例165

5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア  
ゾロ [4, 5-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウ  
ム塩

参考例162と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.92-1.10 (6H, m), 2.72 (4H, s), 2.83-2.98 (1H, m), 3.55 (2H, s).

MS (FAB) m/z 227 (M+H)<sup>+</sup>.

【0865】参考例166

1-ベンゾイル-3-ブプロモ-2-メチル-4-ピペリ  
ドン

シアン化銅 (197mg) をジエチルエーテル (50ml) に懸濁させ、-78℃でメチルリチウムのジエチル  
エーテル溶液 (1.10モル, 4.00ml) を滴下し  
0℃まで昇温させた。反応液を10分間攪拌させ、再度

-78℃まで冷却した。N-ベンゾイルアザシクロヘキ  
サ-2-エン-4-オン (400mg) (Can. J. Chem., 1981, 3136-3140) のジエチ  
ルエーテル溶液 (5ml) を-78℃で滴下し30分攪  
拌させた。反応液にトリメチルシリクロライド (0.  
53ml, 4.20mmol) を滴下したのち、室温ま  
で昇温させた。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
液を加えたのち、酢酸エチルで抽出した。抽出した有機  
層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで  
乾燥し溶媒を留去した。残さをアセトン (10ml) に  
溶解させ、氷冷下で、酢酸ナトリウム (135mg)、  
水 (2ml)、N-ブプロモコハク酸イミド (292mg)  
を加え室温で一晩攪拌させた。反応液に2モルチオ  
硫酸ナトリウム水溶液 (10ml) を加え30分攪拌さ  
せたのち酢酸エチルを加え、有機層を分取した。抽出し  
た有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリ  
ウムで乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3)  
により精製し、標題化合物 (240mg) を黄色油状物  
質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39 (3H, d, J=7.3Hz), 2.20-2.40 (1H, m), 2.65 (1H, br s), 3.18-3.58 (2H, m), 4.01 (1H, br s), 4.15-4.62 (1/2H, m), 4.80-5.28 (1/2H, m), 7.40-7.55 (5H, m).

MS (FAB) m/z 296 (M<sup>+</sup>, Br<sup>79</sup>), 298 (M<sup>+</sup>, Br<sup>81</sup>).

【0866】参考例167

5-ベンゾイル-4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラ  
ヒドロチアゾロ [5, 4-c]ピリジン  
1-ベンゾイル-2-メチル-3-ブプロモ-4-ピペリ  
ドン (240mg) をブタノール (20ml) に溶解さ  
せ、チオホルムアミド (160mg) を加え100℃で  
2.5時間攪拌させた。反応液を室温まで冷却させたの  
ち、セライトろ過しろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
液、飽和食塩水でそれぞれ洗浄したのち、無水硫酸ナト  
リウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=  
1:2) により精製し、標題化合物 (56mg) を黄色  
油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39 (3H, d, J=5.6Hz), 2.88-3.10 (2H, m), 3.41 (1H, br s), 3.94 (1H, br s), 5.97 (1H, br s), 7.38-7.48 (5H, m), 8.70 (1H, s).

MS (FAB) m/z 259 (M+H)<sup>+</sup>.

【0867】参考例168

5-tert-ブトキシカルボニル-4-メチル-4,  
5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c]ピリ



ジン

水素化ナトリウム（60%油性、270mg）を氷冷下でブタノール（70ml）に加え30分攪拌した。反応液に5-ベンゾイル-4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン（240mg）のブタノール溶液（5ml）を加え、4日間加熱還流させた。反応液に水（5ml）を加え30分加熱還流させたのち、室温まで冷却しジ-tert-ブチルジカルボネート（883mg）を加え室温で8時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに3規定塩酸（10ml）と酢酸エチルを加え分配し、有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去したのち、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：4）により精製し、標題化合物（168mg）を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.46 (3H, d, J=5.6Hz), 1.49 (9H, s), 2.85-2.92 (2H, m), 3.10 (1H, m), 4.27-4.50 (1H, m), 5.23-5.52 (1H, m), 8.65 (1H, s).

MS (FAB) m/z 255 (M+H)<sup>+</sup>.

【0868】参考例169

5-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

参考例162と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.38-1.40 (3H, m), 1.43 (9H, s), 2.60-2.82 (2H, m), 3.11 (1H, br s), 4.15 (1H, br s), 5.10-5.32 (1H, m).

MS (FAB) m/z 298M<sup>+</sup>.

【0869】参考例170

塩化(5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)メチル

コウジ酸（5.00g）を塩化メチレン（300ml）に溶解させ、N, N-ジメチルホルムアミド（0.03ml）、塩化チオニル（3.08ml）を氷冷下で加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さをテトラヒドロフラン（600ml）に溶解させ、トリエチルアミン（19.51ml）、N, N-ジメチルアミノピリジン（0.20g）、塩化tert-ブチルジメチルシリル（7.95g）を加え室温で1時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え0.3規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8：1）により精製し、標題化合物（6.10g）を淡褐色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.23 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.30 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.67 (1H, s).

MS (FAB) m/z 275 (M+H)<sup>+</sup>.

【0870】参考例171

[(5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)メチル]アミン塩化(5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)メチル（2.00g）をN, N-ジメチルホルムアミド（20ml）に溶解させ、アジ化ナトリウム（1.00g）を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、水で1回、飽和食塩水で1回洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをメタノール（100ml）に溶解させ、10%パラジウム炭素（50%wet w/w, 800mg）を加え常圧水素気流下で一晩攪拌した。反応液をセライトろ過し減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=100：3）により精製し、標題化合物（290mg）を無色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.23 (6H, s), 0.95 (9H, s), 3.68 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.64 (1H, s).

MS (FAB) m/z 256 (M+H)<sup>+</sup>.

【0871】参考例172

1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-[N-[(5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)メチル]カルバモイル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン参考例62と同様の反応により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0.15 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.30 (9H, br s), 2.34-2.44 (1H, m), 2.56-2.71 (1H, m), 3.19-3.46 (1H, m), 3.55-3.68 (1H, m), 3.77-3.94 (1H, m), 4.03-4.32 (3H, m), 4.50-4.69 (1H, m), 6.22 (1H, br s), 7.00 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.49 (1H, d, J=8.8Hz), 7.79 (1H, d, J=2.0Hz), 8.12 (1H, s), 8.66 (1H, br s), 12.43 (1H, s). MS (FAB) m/z 681 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 683 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0872】参考例173

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[N-[(5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-

—イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン  
1—(tert-ブトキシカルボニル)—2—[N—  
[(5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ—4—  
オキソ—4H—ピラン—2—イル) メチル] カルボニ  
ル]—4—[(5-クロロインドール—2—イル) スル  
ホニル] ピペラジン(570mg)をテトラヒドロフラン  
(10ml)に溶解させ、テトラブチルアンモニウム  
フルオリドの1.0Mテトラヒドロフラン溶液(8.3  
7ml)を加え、室温で15分攪拌させた。反応液を減  
圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(塩化メチレン:メタノール=100:3)により精  
製し、標題化合物(475mg)を淡黄色泡状物質とし  
て得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.31(9H, br  
s), 2.30-2.86(2H, m), 3.12-  
3.19(1H, m), 3.52-3.68(1H,  
m), 3.80-3.94(1H, m), 4.00-  
4.30(3H, m), 4.51-4.69(1H,  
m), 6.23(1H, br s), 7.00(1H,  
s), 7.32(1H, dd, J=8.8, 2.0H  
z), 7.49(1H, d, J=8.8Hz), 7.7  
9(1H, d, J=2.0Hz), 8.01(1H,  
s), 8.68(1H, br s), 12.44(1  
H, br s) MS(FAB) m/z 567 [(M+  
H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 569 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

#### 【0873】参考例174

2—[N—[(5-アセトキシ—4-オキソ—4H—  
ピラン—2—イル) メチル] カルバモイル]—1—(t  
ert-ブトキシカルボニル)—4—[(5-クロロイ  
ンドール—2—イル) スルホニル] ピペラジン  
1—(tert-ブトキシカルボニル)—4—[(5-  
クロロインドール—2—イル) スルホニル]—2—[N  
—[(5-ヒドロキシ—4-オキソ—4H—ピラン—2  
—イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン(411m  
g)をアセトニトリル(10ml)に溶解させ、無水酢  
酸(0.075ml)トリエチルアミン(0.11m  
l)を加え、室温で15分攪拌させた。反応液を減圧下  
濃縮し、残さに塩化メチレンを加え0.2規定塩酸、飽  
和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し  
たのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶  
媒を減圧下留去したのち、残さをシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=50:  
5)により精製し、標題化合物(256mg)を無色泡  
状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.32(9H, br  
s), 2.25(3H, s), 2.31-2.70  
(2H, m), 3.00(1H, br s), 3.63  
(1H, br s), 3.86(1H, br s),  
4.01-4.33(3H, m), 4.52-4.70  
(1H, m), 6.30(1H, br s), 7.01

(1H, s), 7.32(1H, dd, J=8.8,  
2.0Hz), 7.49(1H, d, J=8.8H  
z), 7.79(1H, d, J=2.0Hz), 8.4  
5(1H, s), 8.72(1H, br s), 12.  
44(1H, s).

MS(FAB) m/z 609 [(M+H)<sup>+</sup>, C  
1<sup>35</sup>], 611 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【0874】参考例175

3—[N—[(5-アセトキシ—4-オキソ—4H—ピ  
ラン—2—イル) メチル] カルバモイル]—1—[(5  
—クロロインドール—2—イル) スルホニル] ピペラジ  
ン トリフルオロ酢酸塩

2—[N—[(5-アセトキシ—4-オキソ—4H—ピ  
ラン—2—イル) メチル] カルバモイル]—1—(t e  
rt-ブトキシカルボニル)—4—[(5-クロロイン  
ドール—2—イル) スルホニル] ピペラジンを塩化メチ  
レン中(5ml)、トリフルオロ酢酸(5ml)と処理  
し、減圧下に乾固することにより標題化合物(224m  
g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.26(3H,  
s), 2.57-2.72(2H, m), 3.14-  
3.23(1H, m), 3.39(1H, d, J=1  
1.7Hz), 3.65(1H, d, J=11.7H  
z), 4.03-4.09(1H, m), 4.17-  
4.26(1H, m), 4.34-4.42(1H,  
m), 6.46(1H, s), 7.12(1H, s),  
7.36(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz),  
7.52(1H, d, J=8.8Hz), 7.82(1  
H, d, J=2.0Hz), 8.50(1H, s),  
9.42(1H, br s), 12.57(1H, s).  
MS(FAB) m/z 509 [(M+H)<sup>+</sup>, C  
1<sup>35</sup>], 511 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 【0875】参考例176

N—[[1—[(5-クロロインドール—2—イル) ス  
ルホニル] ピペラジン—3—イル] アセチル] メタンス  
ルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

1—(tert-ブトキシカルボニル)—2—[(カル  
ボキシ) メチル]—4—[(5-クロロインドール—2  
—イル) スルホニル] ピペラジン(772mg)をテト  
ラヒドロフラン(5ml)に溶解させ、カルボニルジイ  
ミダゾール(820mg)を加え1時間加熱還流させ  
た。反応液を室温まで冷却させたのちメタンスルホンア  
ミド(322mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.  
4.0]—7-ウンデセン(0.50ml)を加え、一  
晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに1規定  
塩酸水溶液を加えた。上ずみ液を除去後、沈殿物を水で  
洗い乾燥させ無色泡状物質を得た。このものを塩化メチ  
レン(10ml)に溶解させたのち、トリフルオロ酢酸  
(10ml)を加え、室温で10分攪拌させた。反応液  
を減圧下濃縮し、残さにジエチルエーテルを加え、析出

した沈殿をろ取り、標題化合物(863mg)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.53-2.74 (3H, m), 3.25 (3H, s), 3.43-3.50 (2H, m), 3.61-3.80 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.34 (1H, dd,  $J$ =8.8, 2.0 Hz), 7.50 (1H, d,  $J$ =8.8 Hz), 7.80 (1H, d,  $J$ =2.0 Hz), 12.58 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  435 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 437 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

【0876】参考例177

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(エトキシカルボニル)ピペラジン

2-エトキシカルボニルピペラジン 酢酸塩(2.08g)を塩化メチレン(200ml)に溶解させ、トリエチルアミン(3.63ml)を加え室温で一晩攪拌させた。反応液に塩化6-クロロベンゾ[b]チエン-2-スルホニル(2.00g)の塩化メチレン溶液(20ml)を2時間かけてゆっくり滴下させた。反応液を室温で30分攪拌させたのち、ジtert-ブチルジカルボナート(3.27g)を加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し残さに酢酸エチルを加え、1規定

塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)により精製し、標題化合物(2.26g)を淡黄色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J$ =7.3 Hz), 1.36-1.49 (9H, m), 2.52 (1H, td,  $J$ =11.7, 3.4 Hz), 2.66-2.77 (1H, m), 3.20-3.42 (1H, m), 3.68-3.82 (1H, m), 3.87-4.08 (1H, m), 4.17-4.40 (1H, m), 4.68 (1/2H, br s), 4.87 (1/2H, br s), 7.43 (1H, dd,  $J$ =8.3, 2.0 Hz), 7.77 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J$ =8.3 Hz), 7.86 (1H, d,  $J$ =2.0 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  489 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 491 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

【0877】参考例178

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-カルボン酸

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(エトキシカルボニル)ピペラジン(2.25g)

をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、エタノール(20ml)、3規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加え室温で3時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し残さに1規定塩酸水溶液を加えpH1~2に調整したのち、酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去し析出した固体をろ取り標題化合物(2.17g)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 2.54 (1H, td,  $J$ =11.7, 3.4 Hz), 2.69-2.79 (1H, m), 3.20-3.44 (1H, m), 3.70-3.84 (1H, m), 3.89-4.12 (1H, m), 4.30-4.41 (1H, m), 4.78 (1/2H, br s), 4.98 (1/2H, br s), 7.45 (1H, dd,  $J$ =8.3, 2.0 Hz), 7.79 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J$ =8.3 Hz), 7.88 (1H, d,  $J$ =2.0 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  461 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 463 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

【0878】参考例179

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-3-[(N-メチル)カルバモイル]ピペラジン 塩酸塩

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-カルボン酸(691mg)、N-メチルアミン塩酸塩(111mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物(230mg)、塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(345mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解させ、トリエチルアミン(0.23ml)を加えたのち室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え水で洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=100:1)により精製し淡黄色泡状物質を得た。このものを飽和塩酸/エタノール溶液(10ml)に溶解させたのち反応液を減圧下濃縮した。析出した固体を酢酸エチルで洗浄しながらろ取り標題化合物(468mg)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.67 (3H, d,  $J$ =4.4 Hz), 2.77 (1H, t,  $J$ =11.2 Hz), 2.87 (1H, t,  $J$ =11.2 Hz), 3.15-3.25 (1H, m), 3.32-3.40 (1H, m), 3.70 (1H, d,  $J$ =12.7 Hz), 3.98-4.03 (1H, m), 4.07-4.15 (1H, m), 7.62 (1H, dd,  $J$ =8.8, 2.0 Hz), 8.11 (1H, d,  $J$ =8.8 Hz), 8.22 (1H, s), 8.40 (1H,

283

d, J=2.0 Hz), 8.80 (1H, d, J=4.4 Hz).

MS (FAB) m/z 374 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 376 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

【0879】参考例180

(ピペラジン-1-イル) 酢酸エチルエステル 塩酸塩  
1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン (942mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (50ml) に溶解させ、トリエチルアミン (1.40ml) を加えたのち、プロモ酢酸エチルエステル (1.13ml) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え水で洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) により精製し、無色泡状物質を得た。飽和塩酸-エタノール溶液 (10ml) に溶解させたのち反応液を減圧下濃縮した。析出した固体を酢酸エチルで洗浄しながらろ取し標題化合物 (841mg) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.24 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.36 (8H, br s), 4.08 (2H, br s), 4.18 (2H, q, J=7.3 Hz), 9.73 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 173 (M+H)<sup>+</sup>.

【0880】参考例181

[4-[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-3-イル]カルボニル]ピペラジン-1-イル] 酢酸エチルエステル 塩酸塩参考例179と同様の反応により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.26 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.51-2.78 (1H, m), 2.90-4.32 (17H, m), 4.79 (1H, br s), 7.76 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.63 (1H, s), 8.90 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 509 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 511 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

【0881】参考例182

5-[1-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-3-イル]カルボニル]アミノ]メチル]テトラゾール トリフルオロ酢酸塩参考例179と同様の反応により標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.53-2.68 (2H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 3.30-3.37 (1H, m), 3.68-3.76 (1H, m), 4.12-4.20 (2H, m), 4.65

284

-4.68 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.86 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.30-8.34 (2H, m), 8.56 (1H, s), 9.51-9.59 (1H, m).

MS (FAB) m/z 435 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 437 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

【0882】参考例183

[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-イル] 酢酸 ヒドラジンアミド

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-イル] 酢酸 (1.11g) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解させ、-20℃でN-メチルモルホリン (0.26ml)、クロロギ酸イソブチル (0.31ml) を順次滴下した。-20℃で10分間攪拌したのち、ヒドラジン水和物 (690ml) を加えた。反応液を減圧下濃縮したのち、残さを酢酸エチルに溶解させ、1規定 塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水でそれぞれ一回ずつ洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [塩化メチレン:メタノール=100:0~100:1] により精製し、標題化合物 (513mg) を無色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.31 (9H, s), 2.14-2.38 (3H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.16 (2H, br s), 4.51 (1H, br s), 7.70 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.23 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.47 (1H, s), 9.08 (1H, s).

MS (FAB) m/z 483 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 485 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

【0883】参考例184

2-[1-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-3-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾールトリフルオロ酢酸塩

[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-イル] 酢酸 ヒドラジンアミド (505mg) をテトラヒドロフラン (2ml) に溶解させ、カルボニルジイミダゾール (102mg)、トリエチルアミン (0.14ml) を加え室温で30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え、1規定塩

酸水溶液で1回、水で1回、飽和食塩水で1回洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=100：0～100：1）により精製し無色泡状物質を得た。このものを塩化メチレン（2ml）に溶解させたのちトリフルオロ酢酸（5ml）を加え室温で1分攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さをジエチルエーテルで洗浄し析出した沈殿物をろ取り、標題化合物（412mg）を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.60–2.79 (2H, m), 2.85 (1H, dd,  $J=16.1, 6.8\text{ Hz}$ ), 3.03 (1H, dd,  $J=16.1, 6.8\text{ Hz}$ ), 3.20 (1H, d,  $J=10.2\text{ Hz}$ ), 3.43 (1H, d,  $J=12.7\text{ Hz}$ ), 3.71 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 3.90 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, s), 12.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  409 [(M+H) $^+$ , C $^{13}$ ], 411 [(M+H) $^+$ , C $^{13}$ ].

#### 【0884】参考例185

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-イル]酢酸（2.00g）をテトラヒドロフラン（100ml）に溶解させ、 $-20^\circ\text{C}$ でN-メチルモルホリン（0.51ml）、クロロギ酸イソブチル（0.64ml）を順次滴下した。 $-20^\circ\text{C}$ で10分間攪拌したのち、水素化ホウ素ナトリウム（483mg）、メタノール（20ml）を順次加え10分攪拌させた。反応液を減圧下濃縮したのち、残さを酢酸エチルに溶解させ、1規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水でそれぞれ一回ずつ洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=100：0～100：3）により精製し、標題化合物（1.75g）を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.40 (9H, s), 1.72–1.85 (1H, m), 2.08–2.18 (1H, m), 2.33 (1H, dt,  $J=11.7, 3.4\text{ Hz}$ ), 2.50–2.59 (1H, m), 3.07 (1H, dt,  $J=3.4, 12.7\text{ Hz}$ ), 3.25–3.42 (1H, m), 3.60–3.78 (3

H, m), 3.90–3.98 (1H, m), 4.37–4.44 (1H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.88–7.95 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  455 [(M+H) $^+$ , C $^{13}$ ], 457 [(M+H) $^+$ , C $^{13}$ ].

#### 【0885】参考例186

2-(2-プロモエチル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン（1.00g）を塩化メチレン（50ml）に溶解させ、四臭化炭素（1.46g）、トリフェニルホスフィン（1.15g）を加え室温で30分攪拌させた。反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えたのち、有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン：酢酸エチル=10：1～6：1〕により精製し、標題化合物（990mg）を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 2.20–2.41 (3H, m), 2.44 (1H, d,  $J=12.2, 3.9\text{ Hz}$ ), 3.04–3.15 (1H, m), 3.43 (1H, br s), 3.68 (1H, d,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 3.77 (1H, d,  $J=10.7\text{ Hz}$ ), 3.95–4.15 (1H, m), 4.46 (1H, br s), 7.58 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.87–7.94 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  518 [(M+H) $^+$ , C $^{13}$ ], 520 [(M+H) $^+$ , C $^{13}$ ].

#### 【0886】参考例187

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

2-(2-プロモエチル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン（980mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（20ml）に溶解させ、シアン化ナトリウム（102mg）を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチルを加え、水で1回、飽和食塩水で1回洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物（842mg）を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.92–2.03 (1H, m), 2.21–2.44 (4H, m), 2.48 (1H, dd,  $J=11.7,$

3. 9 Hz), 3. 13 (1H, br s), 3. 68 (1H, d, J=11. 7 Hz), 3. 77 (1H, d, J=11. 7 Hz), 4. 09 (1H, br s), 4. 38 (1H, br s), 7. 58 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0 Hz), 7. 73 (1H, d, J=8. 8, 2. 0 Hz), 7. 88-7. 95 (3H, m), 8. 29 (1H, s).

MS (FAB) m/z 464 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 466 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0887】参考例188

5-[2-[1-[6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-3-イル]エチル]テトラゾール

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン(529mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1. 5ml)に溶解させ、塩化アンモニウム(588mg)、アジ化ナトリウム(741mg)を加え100℃で加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、水で1回、飽和食塩水で1回洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=50:1)により精製し無色泡状物質を得た。このものを、塩化メチレン(5ml)に溶解させたのちトリフルオロ酢酸(5ml)を加え室温で1分攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、析出した沈殿物をジエチルエーテルで洗浄、ろ取し、標題化合物(141mg)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1. 95-2. 08 (2H, m), 2. 45-2. 70 (2H, m), 2. 98-3. 22 (3H, m), 3. 35-3. 51 (2H, m), 3. 62-3. 88 (2H, m), 7. 75 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 88 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 20 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 27 (1H, s), 8. 29 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 56 (1H, s).

MS (FAB) m/z 407 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 409 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

【0888】参考例189

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[N-メチルカルバモイル)メチル]ピペラジン

実施例79と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 40 (9H, s), 2. 34-2. 45 (1H, br), 2. 50-2. 63 (1H, br), 2. 63-2. 80 (2H, br), 2. 83 (3H, d, J=4. 6 Hz), 2. 98-3. 10 (1H, m), 3. 65-4. 15 (3H, br), 4. 62 (1H, br s), 6. 05-

6. 25 (1H, br), 6. 97 (1H, d, J=1. 7 Hz), 7. 29 (1H, dd, J=8. 8, 1. 7 Hz), 7. 40 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 66 (1H, d, J=1. 7 Hz).

MS (FAB) m/z 471 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 473 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>]

【0889】参考例190

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[N-(テトラヒドロフルフリル)カルバモイル]メチル]ピペラジン

実施例79と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 42 (9H, s), 1. 50-1. 70 (1H, m), 1. 85-2. 10 (3H, m), 2. 25-2. 35 (1H, br), 2. 50-2. 85 (3H, br), 2. 89-3. 20 (2H, m), 3. 25-3. 50 (1H, br), 3. 55-4. 17 (6H, m), 4. 57 (1H, br s), 6. 29 (1H, br s), 6. 90-6. 97 (1H, m), 7. 21-7. 38 (2H, m), 7. 60-7. 68 (1H, m). MS (FAB) m/z 541 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 543 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>]

【0890】参考例191

4-エトキシカルボニルチアゾール

ホルムアミド(100ml)を氷冷下攪拌し、五硫化二リン(27. 48g)を固体のまま加えた。室温で一晩攪拌した。水(200ml)を加え、ついでジエチルエーテルで抽出(8x200ml)し、集めた有機層を飽和食塩水で洗った。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、黄色油状物としてチオホルムアミド(35. 8g)を得た。この油状物に、攪拌しながら臭化ピルビン酸エチルを(20. 0g)加えた。反応液にエタノール(100ml)を加え、その後さらに臭化ピルビン酸エチル(45. 04g)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、茶色油状物として標題化合物(42. 73g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 43 (3H, t, J=7. 3 Hz), 4. 45 (2H, q, J=7. 3 Hz), 8. 26 (1H, d, J=2. 0 Hz), 8. 86 (1H, d, J=2. 0 Hz).

MS (EI) m/z 157 M<sup>+</sup>.

【0891】参考例192

4-ホルミルチアゾール

4-エトキシカルボニルチアゾール(15. 2g)を乾燥テトラヒドロフラン(150ml)に溶かし、-78℃に冷却した。ここに水素化ジイソブチルアルミニウム

(0.95モル ヘキサン溶液, 102ml)を滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$ を保ち1時間攪拌した。メタノール(20ml)を加え、室温まで昇温した後、セライトろ過した。沈殿をテトラヒドロフラン、酢酸エチルで洗浄し、さらに沈殿を飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、溶媒を減圧下留去した後、塩化メチレンに溶かし、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、黄色固体として標題化合物(7.37g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.92 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 10.15 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$  113  $\text{M}^+$ .

#### 【0892】参考例193

4-(2-ニトロ-1-プロペニル)チアゾール  
4-ホルミルチアゾール(10.9g)をイソプロピルアルコール(100ml)に溶かし、フッ化カリウム(280mg)、ニトロメタン(14.46g)を加え、 $60-65^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌し、その後、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をベンゼン(50ml)に溶かし、無水酢酸(12.29g)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(588mg)を加え、2時間緩やかに加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、鮮黄色の結晶として標題化合物(8.73g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.78 (3H, d,  $J=0.5\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, m), 8.92 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

MS (EI)  $m/z$  170  $\text{M}^+$ .

#### 【0893】参考例194

4-[2-[N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル]チアゾール  
氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(2.41g)を乾燥させたテトラヒドロフラン(50ml)へ加えた。この懸濁液へ4-(2-ニトロ-1-プロペニル)チアゾール(10.8g)の乾燥テトラヒドロフラン溶液(90ml)を滴下した。同温で40分攪拌した後、硫酸ナトリウム10水和物(15g)を加え、室温で45分攪拌した。セライトろ過し、沈殿から有機物を熱メタノールで抽出した。有機層を合わせて溶媒を減圧下留去し、残渣に塩化メチレン(50ml)、炭酸ナトリウム(3.4g)、ジ-tert-ブチルジカルボナート(13.86g)を加え、2時間室温で攪拌した。水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー( $\Phi$  4x20cm, ヘキサン:酢酸エチル=3:1 $\rightarrow$ 3:10

2)で精製し、茶色油状物として標記化合物(2.86g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.13, 1.16 (total 3H, d each,  $J=6.6, 6.4\text{Hz}$ ), 1.42 (9H, s), 2.91-3.09 (2H, m), 4.00-4.11 (1H, m), 5.03-5.08 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 8.75-8.77 (1H, m). MS (FAB)  $m/z$  243 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### 【0894】参考例195

5-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン  
4-[2-[N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル]チアゾール(1.07g)をエタノール(26ml)に溶かし、パラホルムアルデヒド(90%を2.94g)、1規定塩酸エタノール溶液(13ml)を加え、封管に入れ $100^{\circ}\text{C}$ で28時間攪拌した。途中、室温まで冷却して蓋をゆるめ、封管内圧を下げる操作を数回行った。その後溶媒を減圧下留去し、塩化メチレン(18ml)、トリエチルアミン(2.6ml)、ジ-tert-ブチルジカルボナート(1.45g)を加え、室温で3時間攪拌した。水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルを担体として用いるカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、淡黄色固体の標記化合物(625mg)を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.49 (9H, s), 2.77 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 3.09-3.14 (1H, m), 4.21 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 4.84 (1H, br s), 5.06 (1H, br s), 8.69 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  255 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### 【0895】参考例196

4-ホルミル-2-(trans- $\beta$ -スチリル)オキサゾール  
4-エトキシカルボニル-2-(trans- $\beta$ -スチリル)オキサゾール(8.57g)(J. Org. Chem. 1996, 61, 6496-6497)の塩化メチレン(80ml)溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$ にて水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0モル ヘキサン溶液, 66.0ml)を滴下した。15分攪拌後、メタノール(11ml)を滴下し1時間で室温まで昇温した。反応混液をセライト濾過し、得られたペースト状物質を酢酸エチル(200ml)及び飽和塩化アンモニウム水溶液(200ml)に溶解し、分液後、水層を塩化メチレン(2x100ml)で抽出した。有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄し、セライト濾過時の濾液と

合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：酢酸エチル＝5：1→塩化メチレン：メタノール＝10：1）を用いて精製し、無色針状結晶として標題化合物（5.86g）を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.96 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.35–7.45 (3H, m), 7.56 (2H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, s), 9.98 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  200 (M+H)<sup>+</sup>.

【0896】参考例197

2- (trans- $\beta$ -スチリル) -4-ビニルオキサゾール

臭化（メチル）トリフェニルホスホニウム（8.16g, 22.8mmol）のテトラヒドロフラン（80ml）溶液に、0℃にてn-ブチルリチウム（1.54規定ヘキサン溶液、14.2ml）を滴下し室温で30分攪拌した。反応混液を再び0℃に冷却し、4-ホルミル-2- (trans- $\beta$ -スチリル) オキサゾール

（3.64g）のテトラヒドロフラン（20ml）溶液を加え、室温に昇温した。2時間攪拌後、水（200ml）及び酢酸エチル（100ml）を加え分液し、水層を酢酸エチル（50ml）で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水（100ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→3：1）を用いて精製し、淡黄色オイルとして標題化合物（2.84g）を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.33 (1H, dd,  $J=10.7, 1.5\text{ Hz}$ ), 5.98 (1H, dd,  $J=17.6, 1.5\text{ Hz}$ ), 6.56 (1H, dd,  $J=17.6, 10.7\text{ Hz}$ ), 6.95 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.31–7.42 (3H, m), 7.49–7.56 (4H, m).

MS (FAB)  $m/z$  198 (M+H)<sup>+</sup>.

【0897】参考例198

4- (2-ヒドロキシエチル) -2- (trans- $\beta$ -スチリル) オキサゾール

2- (trans- $\beta$ -スチリル) -4-ビニルオキサゾール（13.0g）のテトラヒドロフラン（500ml）溶液に、0℃にて、9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン（0.5モル テトラヒドロフラン溶液、158ml）を加え、室温で15時間攪拌した。反応混液に0℃にて、水（10ml）、3規定水酸化ナトリウム水溶液（80ml）及び過酸化水素水（80ml）を順次滴下し、室温にて6時間攪拌した。反応混液に水（600ml）及び酢酸エチル（200ml）を加え分液後、水層を酢酸エチル（200ml）で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水（200ml）で洗浄し、無水

硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1→酢酸エチルのみ）を用いて精製し、無色固体として標題化合物（14.1g）を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.69 (1H, br s), 2.80 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.90–3.97 (2H, m), 6.91 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.30–7.42 (4H, m), 7.43–7.56 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z$  216 (M+H)<sup>+</sup>.

【0898】参考例199

N- [2- [2- (trans- $\beta$ -スチリル) オキサゾール-4-イル] エチル] フタルイミド

4- (2-ヒドロキシエチル) -2- (trans- $\beta$ -スチリル) オキサゾール（292mg）のテトラヒドロフラン（15ml）溶液にフタルイミド（200mg）、トリフェニルホスフィン（357mg）及びアゾジカルボン酸ジエチル（214 $\mu$ l）を室温にて加え、4時間攪拌した。反応混液の溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）を用いて精製し、無色固体として標題化合物（447mg）を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.98 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.03 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.28–7.45 (5H, m), 7.48 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.71 (2H, dd,  $J=5.4, 2.9\text{ Hz}$ ), 7.84 (2H, dd,  $J=5.4, 2.9\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  345 (M+H)<sup>+</sup>.

【0899】参考例200

4- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) エチル] -2- (trans- $\beta$ -スチリル) オキサゾール

N- [2- [2- (trans- $\beta$ -スチリル) オキサゾール-4-イル] エチル] フタルイミド（6.40g）のエタノール（150ml）溶液にヒドラジン・1水和物（1.50ml）を室温にて加え、1時間攪拌後、再びヒドラジン・1水和物（500 $\mu$ l）を室温にて加え、2時間攪拌した。反応混液に塩化メチレン（150ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（150ml）及びジ-tert-ブチルジカルボナート（13.4g, 61.4mmol）を室温にて加えた。30分攪拌後分液し、水層を塩化メチレン（50ml）で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1→1：1）を用いて精製し、無色固体として標題化合物（5.06g）を得た。



293

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 2.75 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.46 (2H, dt,  $J=5.9, 6.6\text{ Hz}$ ), 4.92 (1H, br s), 6.91 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.29-7.45 (4H, m), 7.48 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.52 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  315 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

【0900】参考例201

5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(trans- $\beta$ -スチリル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン

4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-(trans- $\beta$ -スチリル)オキサゾール (190mg) のトルエン (15ml) 溶液にパラホルムアルデヒド (54.5mg) 及びp-トルエンスルホン酸 (7.2mg) を室温にて加えた。1時間加熱還流した後、放冷し、反応混液に酢酸エチル (15ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15ml) を加え分液した。水層を酢酸エチル (10ml) で抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3:1 $\rightarrow$ 2:1) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物 (153mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 2.67 (2H, br s), 3.73 (2H, br s), 4.55 (2H, s), 6.90 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.29-7.42 (3H, m), 7.46 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.52 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  327 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

【0901】参考例202

5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン

5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(trans- $\beta$ -スチリル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン (803mg) のテトラヒドロフラン (16ml) 溶液にアセトン (8.0ml)、水 (4.0ml)、N-メチルモルホリンオキシド (577mg) 及び四酸化オスミウム (0.039モル水溶液, 3.20ml) を室温にて加え、終夜攪拌した。反応混液に酢酸エチル (50ml) 及び10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50ml) を加え分液後、水層を酢酸エチル (30ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣のテトラヒドロフラン (16ml) 溶液にメタノール (8.0ml)、水 (8.0ml)、及びメタ過ヨウ素酸ナトリウム (790mg) を室温にて

294

加えた。3時間攪拌後、反応混液に酢酸エチル (30ml) 及び水 (50ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (20ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4:1 $\rightarrow$ 2:1) を用いて精製し、無色透明ガラス状物質として標題化合物 (234mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.77 (2H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.62 (2H, s), 9.70 (1H, s). このアルデヒドは不安定であったため、直ちに次反応に用いた。

【0902】参考例203

5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン.

5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン (225mg) のメタノール (9.0ml) 溶液にシアン化ナトリウム (220mg) 及び二酸化マンガン (780mg) を室温にて加え、30分攪拌後、酢酸エチルを用いてセライト濾過をした。濾液を水 (50ml) 及び飽和食塩水 (50ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3:2 $\rightarrow$ 1:1) を用いて精製し、無色透明ガラス状物質として標題化合物 (120mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.73 (2H, br s), 3.74 (2H, br s), 4.01 (3H, s), 4.59 (2H, s). MS (FAB)  $m/z$  283 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

【0903】参考例204

5-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン (311mg) のテトラヒドロフラン (8.0ml) 溶液に水 (2.0ml) 及び水酸化リチウム (25.0mg) を室温にて加え、10分攪拌後、減圧下溶媒を留去し、無色固体として標題化合物 (280mg) を得た。この残渣は精製することなく、次反応に用いた。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.42 (9H, s), 3.31 (2H, s), 3.60 (2H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 4.42 (2H, s).

【0904】参考例205

2-メトキシカルボニル-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン 5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン (500mg) の塩化メチレン (15ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (15ml) を室温にて加え10分攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン (20ml)、トリエチルアミン (495 $\mu$ l)、酢酸 (205 $\mu$ l)、ホルマリン (230 $\mu$ l) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (570mg) を室温にて加えた。15分間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (20ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (3 x 20ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1 $\rightarrow$ 10:1) を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物 (257mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.52 (3H, s), 2.72-2.78 (2H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 3.61 (2H, t, J=1.7 Hz), 4.00 (3H, s).

MS (FAB) m/z 197 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0905】参考例206

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-メトキシカルボニル-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン (250mg) のテトラヒドロフラン (8.0ml) 溶液に水 (2.0ml) 及び水酸化リチウム (30.0mg) を室温にて加え、10分攪拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド (4.0ml) 溶液に1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン (260mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (189mg) 及び塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (268mg) を室温にて加えた。63時間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (20ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (2 x 10ml) で抽出した。有機層を合わせて水 (150ml) で洗浄し、さらに、この水層を塩化メチレン (3 x 10ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:アセトン=1:1 $\rightarrow$ 1:3) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物 (359mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.48 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.71 (2H, t, J=4.5 Hz), 2.79 (2H, t, J=4.5 Hz), 3.51 (4H, t, J=5.0 Hz), 3.60 (2H, s), 3.75 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.22 (2H, t, J=5.0 Hz).

MS (FAB) m/z 351 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0906】参考例207

6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルチオ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (9.30g) のテトラヒドロフラン (40ml) 溶液に室温にてN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (18.6ml) を加え、3日間加熱還流した。反応混液を室温まで放冷後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣のエタノール (120ml) 溶液に室温にてメチルイソチオ尿素 硫酸塩 (19.5g) 及びナトリウムエトキシド (13.2g) を加え、5時間加熱還流した。放冷後、反応混液に水 (700ml) 及び酢酸エチル (200ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (200ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (200ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:アセトン=20:1 $\rightarrow$ 15:1) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物 (1.82g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.56 (3H, s), 2.89 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.72 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.52 (2H, s), 8.27 (1H, s).

MS (FAB) m/z 282 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0907】参考例208

6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルスルホニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン

6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルチオ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン (2.20g) の塩化メチレン (80ml) 溶液に、室温にてメタクロ過安息香酸 (3.37g) を加えた。4時間攪拌後、反応混液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (100ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml) を加え、分液し、水層を塩化メチレン (2 x 50ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:アセトン=20:1 $\rightarrow$ 10:1) を用いて精製し、無色固体として標題化合物 (2.34g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.50 (9H, s),

297

3. 10 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 3. 34 (3H, s), 3. 80 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4. 71 (2H, s), 8. 63 (1H, s).  
MS (FAB)  $m/z$  314 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0908】参考例209

6- (tert-ブトキシカルボニル) -2-シアノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシアノ [4, 3-d] ピリミジン

6- (tert-ブトキシカルボニル) -2-メチルスルホニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン (330mg) の塩化メチレン (10ml) 溶液に、室温にてシアン化テトラブチルアンモニウム (425mg) を加えた。室温で3時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: アセトン=20:1) を用いて精製し、淡黄色フォーム状物質として標題化合物 (261mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1. 50 (9H, s), 3. 02 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 3. 78 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4. 68 (2H, s), 8. 55 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  261 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0909】参考例210

6- (tert-ブトキシカルボニル) -2-メトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン

6- (tert-ブトキシカルボニル) -2-シアノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン (814mg) のメタノール (10ml) 溶液に、室温にて、濃塩酸 (5. 0ml) を加え、100℃で1時間攪拌した。放冷後、反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣を塩化メチレン (15ml) に溶解し、室温にてトリエチルアミン (2. 20ml) 及び ジ-tert-ブチル ジカルボナート (1. 03g) を加えた。室温にて1時間攪拌後、減圧下濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: アセトン=6:1→3:1) を用いて精製し、淡黄色カラメル状物質として標題化合物 (619mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1. 50 (9H, s), 3. 10 (2H, t,  $J=5.8$  Hz), 3. 79 (2H, t,  $J=5.8$  Hz), 4. 06 (3H, s), 4. 71 (2H, s), 8. 65 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  294 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0910】参考例211

1, 4-ジベンジル-2- (ホルミルメチル) ピペラジン

1, 4-ジベンジル-2- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン (620mg) を塩化メチレン (30ml) に溶解した。氷冷下、4-メチルモルホリン N-オキシ

298

ド (281mg)、過ルテニウム酸 テトラプロピルアンモニウム (141mg) を加え10分後に室温に戻し攪拌した。18時間後、溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン=1:1) に付し、無色油状物として標題化合物 (360mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2. 33-2. 82 (8H, m), 3. 13 (1H, brs), 3. 34 (1H, d,  $J=13.2$  Hz), 3. 48 (2H, ABq,  $J=13.2$  Hz), 3. 81 (1H, d,  $J=13.2$  Hz), 7. 29 (10H, m), 9. 81 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  309 [(M+H)<sup>+</sup>].

## 【0911】参考例212

1, 4-ジベンジル-2- [2- (1-ピペリジニル) エチル] ピペラジン

1, 4-ジベンジル-2- (ホルミルメチル) ピペラジン (600mg) と、ピペリジン (200mg) をメタノール (10ml) に溶解した。そのまま30分攪拌後溶媒を減圧下濃縮し、再びメタノール (10ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (147mg) を加え攪拌した。5時間後、溶媒を減圧下溜去後、クロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=10:1→5:1) に付し、無色油状物として標題化合物 (640mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1. 42 (2H, m), 1. 57 (4H, m), 1. 85 (2H, m), 2. 22-2. 70 (13H, m), 3. 22 (1H, d,  $J=13.5$  Hz), 3. 46 (2H, ABq,  $J=13.0$  Hz), 3. 99 (1H, d,  $J=13.2$  Hz), 7. 30 (10H, m).

MS (FAB)  $m/z$  378 [(M+H)<sup>+</sup>].

## 【0912】参考例213

1- [(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -3- [2- (1-ピペリジニル) エチル] ピペラジン

1, 4-ジベンジル-2- [2- (1-ピペリジニル) エチル] ピペラジン (740mg) と10%パラジウム-炭素 (100mg) を加え酢酸 (5. 0ml) に溶解し、1気圧の水素気流下攪拌した。20時間後、パラジウムを濾過後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン (10ml) に溶解し、トリエチルアミン (595mg) を加え、塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (765mg) を90分で滴下し室温で攪拌を続けた。19時間後、クロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶